



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

**SEYRANTEPE HAMİDİYE ETFAL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA
HASTANESİ**

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

PSÖRIAZİSLİ HASTALARDA MTORC1 VE MTORC2 DÜZEYLERİ

Dr. İlayda Esna Güngör

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2023



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

**SEYRANTEPE HAMİDİYE ETFAL EğİTİM VE ARAşTIRMA
HASTANESİ**

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI KLİNİğİ

PSÖRİAZİSLİ HASTALARDA MTORC1 VE MTORC2 DÜZEYLERİ

Dr. İlayda Esna Güngör

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Aslı Aksu Çerman

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimin ilk gününden itibaren değerli bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, her konuda sonsuz destek sunan, akademik çalışmalara ve psikodermatoloji alanına yönelik hevesimi destekleriyle daha da teşvik eden, eğitime ve çalışmaya verdiği öneme hayran olduğum, eğitim sürecimdeki emeklerini hiçbir zaman unutmayacağım ve hep saygıyla hatırlayacağım, asistanı olmaktan büyük gurur duyduğum çok kıymetli hocam Prof. Dr. İlknur Kıvanç Altunay'a;

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren, akademik ve eğitim alanlarına ek olarak ihtiyaç duyduğum her anda gerek mesleki gerek insani yönüyle bana her zaman destek ve örnek olan, kendime bir abla kadar yakın hissettiğim, hem mesleki hem özel hayata dair fikirlerine ve tavsiyelerine çok kıymet verdiğim, tezimin her aşamasında yanımda olan, tez danışmanım ve çok değerli hocam Doç. Dr. Aslı Aksu Çerman'a;

Her zaman büyük özveri ve hoşgörüsüne şahit olduğum, hem bilgisini hem etik yaklaşımlarını kendime örnek aldığım, her zaman yanımda olacağını ve desteklerini esirgemeyeceğini bildiğim çok değerli ablam ve hocam Doç. Dr. Birgül Özkesici Kurt'a;

Yüksek enerjisi ve pozitifliğinden her daim etkilendiğim, bilgi ve deneyimlerini paylaştığı kadar bu zorlu tez sürecimde her konuda yanımda olan, geldiği ilk günden beri kliniğimizi güzelleştiren Uzm. Dr. Pınar Özdemir Çetinkaya'ya;

Uzmanlık eğitimimin ilk iki yılında beraber çalışabildiğim ancak gerek aynı klinikteyken gerekse sonrasında kendisinden çok şey öğrendiğim, dermatoloji alanına olan ilgim ve hevesimi her zaman destekleyen ve bu konudaki bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, çok değerli Uzm. Dr. Yasemin Erdem'e;

Uzmanlık eğitimimin ilk dönemlerinde birlikte çalışma fırsatı bulduğum ancak eğitimim süresince de desteklerini esirgemeyerek kendimi geliştirmeme vesile olan, her ihtiyacım olduğunda ulaşabildiğim Doç. Dr. Ezgi Özkur'a;

Hem asistanlık sürecim boyunca hem de ihtiyaç duyduğum her anımda yanımda olan, her zaman yalnızca bir telefon uzağımda olduğunu bildiğim, klinik psikoloğumuz Çiğdem Aydın’a;

Güzel enerjisi ve pozitifliğiyle bu kliniği tercih etmemi sağlayan, başta kıdemlim ve iş arkadaşım ancak sonra en yakınlarımdan biri olan, çok sevdiğim ve değer verdiğim Uzm. Dr. Gül Şekerlisoy Tatar’a; hem dostluğuyla hem de tez sürecimde verdiği destekleri nedeniyle Özlem Güney başta olmak üzere ilk iki yıl ortak serviste çalıştığımız tüm Gastroenteroloji ekibine; birlikte çalışmaktan keyif aldığım, tez süresince de desteklerini esirgemeyen tüm asistan arkadaşlarıma; tez sürecimde hep destek olan, çok değerli hemşiremiz Arife Patan, klinik sekreterimiz Gönül Çelik ve servis personelimiz Yılmaz Yurtsever başta olmak üzere kliniğimizin tüm hemşire, çalışan ve personellerine; tez sürecimdeki yardımlarından dolayı başta Uzm. Dr. Tuğba Kum olmak üzere tüm Biyokimya Laboratuvarı ekibine;

Üzerimde emekleri çok büyük olan, hiçbir zaman hakkını ödeyemeyeceğim, sevgisini her zaman hissettiğim, beni büyüten ve yetiştiren biricik anneanneme; benim için her türlü fedakarlığı hiç düşünmeden yapan, hem güçlü hem merhametli oluşuyla varlığını her zaman yanımda hissettiğim canım annem Hülya Kılıç’a; her büyük kararımda ilk danıştığım, herşeyimi paylaştığım, her yönünü örnek aldığım ve bana hep ilham veren, aynı zamanda harika bir öğretmen olan canım ablam Sema Tunç’a; farklı fikirleri ve bakış açılarıyla beni her zaman şaşırtmayı başaran, desteklerini her zaman hissettiğim kardeşim Dr. Ömer Cenk Tunç ve eniştem Erkan Tunç’a; benim için bir arkadaştan fazlası olan, zorlu tez ve sınav sürecimde de yanımda olmayı ihmal etmeyen Gamze Yetkin ve kuzenim Sena Özçelik’e; son olarak da masumiyeti ve koşulsuz sevgisiyle bana mutluluk ve neşe kaynağı olan birtanecik köpeğim Gölge’ye;

Sonsuz şükran ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. İlayda Esna

İstanbul, 2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	iii
KISALTMALAR	v
TABLO LİSTESİ.....	viii
ŞEKİL LİSTESİ.....	ix
ÖZET.....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 PSÖRIAZİS	2
2.1.1 Tanım.....	2
2.1.2 Tarihçe	2
2.1.3 Epidemiyoloji.....	3
2.1.4 Etiyoloji	3
2.1.4.1 Genetik faktörler.....	3
2.1.4.2 Tetikleyici faktörler	6
2.1.5 İmmünopatogenez	8
2.1.6 Klinik Bulgular.....	10
2.1.7 Histopatoloji.....	11
2.1.8 Tedavi	12
2.2 MTOR SİNYAL YOLAĞI	13
2.2.1 Tanım.....	13
2.2.2 Tarihçe	14
2.2.3 mTOR Multiprotein Kompleksleri ve Yapısı	14
2.2.4 mTOR Yolağının Düzenleyicileri ve Fonksiyonları	16
2.2.5 mTOR Yolağının Derideki Fonksiyonları ve Önemi	19
2.2.6 mTOR Yolağının Psöriazis Patogenezindeki Rolü	20
3.GEREÇ VE YÖNTEM	23

3.1 ETİK KURUL.....	23
3.2 ÇALIŞMANIN YÖNTEMİ.....	24
3.2.1 Hasta Seçimi	24
3.2.2. Çalışma Protokolü	25
3.2.2.1 Serumda mTORC1 ve mTORC2 seviyelerinin belirlenmesi.....	25
3.3 İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER	26
3.4 ÇIKAR ÇATIŞMASI	26
4.BULGULAR.....	27
4.1. DEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLER	27
4.2. BİYOKİMYASAL PARAMETRELER	30
4.2.1 Serum mTORC1 ve mTORC2 Seviyeleri Açısından Grupların Karşılaştırılması.....	31
5.TARTIŞMA.....	38
6.SONUÇLAR.....	43
7.KAYNAKLAR.....	44
ÖZGEÇMİŞ VE İLETİŞİM BİLGİLERİ	Error! Bookmark not defined.
EKLER.....	Error! Bookmark not defined.

KISALTMALAR

4EBP1: eukaryotic translation initiation factor 4E-binding protein 1

ADAMTSL5: a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs-like protein 5

ALT: alanin aminotransferaz

AMBRA1: activating molecule in beclin-1 regulated autophagy protein 1

AMP: adenzin monofostat

AMPK: AMP ile aktiflenen protein kinaz

AST: aspartat aminotransferaz

BLC-10: B hücreli lenfoma/lösemi 10

CARD14: caspase Recruitment Domain Family Member 14

CRP: C-reaktif protein

Deptor: DEP-domain containing mTOR interacting protein

DYKİ: dermatolojik yaşam kalite indeksi

FOXO: forkhead box O transcription factor

GM-CSF: granülosit-monosit koloni uyarıcı faktör

HDL: yüksek yoğunluklu lipoprotein

HIV: insan immünyetmezlik virüsü

HLA-Cw6: insan lökosit antijeni – Cw6

IFN: interferon

IL: interlökin

LDL: düşük yoğunluklu lipoprotein

MALT1: mukoza ilişkili lenfoid doku lenfoma translokasyon 1 geni

MAPK: mitojen aktive protein kinaz

MDH: myeloid dendritik hücre

mLST8: mammalian lethal with SEC13 protein 8

mSIN1: mammalian stress activated protein kinase interacting protein

mTOR: mechanistic target of rapamycin

mTORC1: mechanistic target of rapamycin complex 1

mTORC2: mechanistic target of rapamycin complex 2

PAŞİ: psöriazis alan şiddet indeksi

PDH: plazmasitoid dendritik hücre

PIP3K: fosfatidilinozitol 3-kinaz

PPAR γ : peroksizom proliferatör aktive edici reseptör gama

PRAS40: proline rich AKT substrat 40 kDa

Protector-1: protein observed with rictor-1

PS6K: fosforile ribozomal S6 kinaz

PSORS: psoriasis susceptibility

Rag: Ras ilişkili GTP bağlayıcı proteinler

Raptor: regulatory associated protein of TOR

Rheb: Ras homolog enriched in brain

Rictor: rapamycin insensitive companion of mTOR

S6K: ribozomal S6 kinaz

SIMD: sepsis ilişkili myokardiyal disfonksiyon

SREBP1/2: sterol regulatory element binding protein 1 /2-sterol düzenleyici element bağlayıcı proteinler

STAT3: signal transducer and activator of transcription 3

TLR: toll-like reseptör

TSC: tüberoskleroz kompleks

ULK1/ATG1: uncoordinated-51 like kinase 1/Autophagy related genes1

VEGF: vasküler endotelyal büyüme faktörü

VYA: vücut yüzey alanı



TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Psöriazisle ilişkilendirilmiş genler ve ilişkili olduğu yolaklar	5
Tablo 2. mTOR sinyalindeki düzensizliklerle ilişkilendirilmiş deri hastalıkları	20
Tablo 3. Psöriazis patogenezinde mTOR yolak aktivasyonunun sonuçları	23
Tablo 4. Grupların yaş ortalaması, cinsiyet dağılımları ve psöriazisli hastaların hastalık şiddetleri	27
Tablo 5. Hastalık şiddetine göre PAŞİ skorları ve hastalık süreleri	28
Tablo 6. Psöriazisli hastaların geçmiş tedavileri	29
Tablo 7. Psöriazisli hastalarda biyokimyasal parametreler	31
Tablo 8. Hasta ve kontrol grubu arasında serum mTORC1 ve mTORC2 düzeylerinin karşılaştırması	32
Tablo 9. Psöriazisli hastalarda, hastalık şiddetine göre mTORC1, mTORC2, PAŞİ ve hastalık süreleri ortalamaları	33
Tablo 10. Psöriazisli hastalarda serum mTORC1 ve mTORC2 düzeyleri ile yaş, hastalık süresi, PAŞİ skoru, CRP ve kolesterol seviyeleri arasındaki korelasyon	34

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. mTORC1 yapısı	15
Şekil 2. mTORC2 yapısı	16
Şekil 3. Hasta ve kontrol grubu arasında serum mTORC1 ve mTORC2 düzeyleri ...	32
Şekil 4. Serum mTORC1 ve mTORC2'nin pozitif korelasyonu ($p=0,001$, $r=0,826$) .	35
Şekil 5. Psöriazisli hastalarda serum mTORC1 seviyesinin hastalık süresi ile negatif korelasyonu ($p= 0,041$, $r= -0,320$) .	36
Şekil 6. Psöriazisli hastalarda serum mTORC2 seviyesinin hastalık süresi ile negatif korelasyonu ($p= 0,046$, $r= -0,314$) .	37

ÖZET

Amaç: Psöriazis patogeneğinde genetik, çevresel ve immün yolların kompleks etkileşimi söz konusudur. Son yıllarda, psöriazis patogeneğinde hücre içi sinyal yollarından biri olan ve metabolizmanın ana kontrol yolağı olarak bilinen mTOR yolağının rolü üzerinde durulmaktadır. mTOR bir serin/treonin kinaz olup, hücre içinde mTORC1 ve mTORC2 multiprotein komplekslerinde yer alır ve bu komplekslerin katalitik alt birimini oluşturur. Literatürde psöriazis patogeneğinde mTOR yolağının rolü ile ilgili pek çok derleme mevcut olmasına rağmen, psöriazisli hastaların serumlarında mTORC1 ve mTORC2 seviyesini araştıran bir çalışma mevcut değildir. Bu sebeple biz bu çalışmamızda, psöriazisli hastaların serumlarındaki mTORC1 ve mTORC2 seviyelerini inceleyerek, mTOR yolağının psöriazis patogeneğindeki önemini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 40 psöriazisli hasta ve 40 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Hastaların sosyodemografik verileri, hastalık şiddeti, hastalık süresi gibi klinik özelliklerini içeren verileri kaydedildi. Tüm katılımcılardan serum örnekleri alınarak uygun koşullarda santrifüj edildi ve örneklerin çalışılacağı güne kadar -80 derece soğutucuda saklandı. ELİSA yöntemiyle serum mTORC1 ve mTORC2 düzeylerinin çalışılması için toplanan örnekler dış merkezde bulunan bir laboratuvara gönderildi ve elde edilen sonuçlar tarafımıza bildirildi.

Bulgular: Psöriazisli hastalarda serum mTORC1 ve mTORC2 düzeyleri, kontrol grubu ile kıyaslandığında daha düşüktü ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (mTORC1 için $p=0,001$; mTORC2 için $p=0,024$). Hasta grubu kendi içinde psöriazis alan şiddet indeksi (PAŞİ) skoruna göre hafif, orta ve şiddetli olarak üç alt gruba ayrıldı. Hastaların serum mTORC1 ve mTORC2 seviyeleri ile hastalık şiddeti arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamazken hastalık süresi ile serum mTORC1 ve mTORC2 düzeyleri arasında negatif korelasyon vardı (mTORC1 için $p=0,041$, $r=-0,320$; mTORC2 için $p=0,046$, $r=-0,314$).

Sonuç: Bu çalışma, psöriazisli hastaların serum mTORC1 ve mTORC2 düzeylerinin incelendiğı ilk çalışma olma özelliğini taşımaktadır. Literatürde yapılan

doku düzeyindeki immünohistokimyasal çalışmalarda ve in vitro çalışmalarda psöriazis patogeneğinde mTOR yolağının aktif rol aldığı gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda hücre içinde aktif olan mTOR yolağına ait mTORC1 ve mTORC2 komplekslerinin serum düzeylerinin hasta grubunda daha düşük saptanması, bu moleküllerin hücre içinde artmış aktivasyonunun bir göstergesi olabileceğini düşündürmüştür ve psöriaziste mTOR yolağını hedefleyen tedaviler yeni bir adjuvan tedavi seçeneği olabilir.

Anahtar Kelimeler: psöriazis, mtor, mtor inhibitörleri, psöriazis patogenezi, mtorc1, mtorc2

ABSTRACT

Aim: There is a complex interaction of genetic, environmental and immune pathways in the pathogenesis of psoriasis. In recent years, the role of the mTOR pathway, which is one of the intracellular signaling pathways and known as the main control pathway of metabolism, in the pathogenesis of psoriasis has been emphasized. mTOR is a serine/threonine kinase that takes place in the mTORC1 and mTORC2 multiprotein complexes in the cell and forms the catalytic subunit of these complexes. Although there are many reviews in the literature regarding the role of the mTOR pathway in the pathogenesis of psoriasis, there is no study investigating the levels of mTORC1 and mTORC2 in the serum of patients with psoriasis. Therefore, in this study, we aimed to investigate the importance of the mTOR pathway in the pathogenesis of psoriasis by examining the mTORC1 and mTORC2 levels in the serum of patients with psoriasis.

Material and Methods: Forty patients with psoriasis and 40 healthy volunteers were included in the study. Data including sociodemographic data and clinical features such as disease severity and duration of disease were recorded. Serum samples were taken from all participants, centrifuged under appropriate conditions, and stored in a -80 degree refrigerator until the day of the analysis. Samples collected for the study of serum mTORC1 and serum mTORC2 levels with the ELISA method were sent to the laboratory and the results were reported to us.

Results: Serum mTORC1 and mTORC2 levels were lower in patients with psoriasis when compared to the control group, and the difference was statistically significant ($p=0.001$ for mTORC1, $p=0.024$ for mTORC2). The patient group was divided into three subgroups as mild, moderate and severe according to the psoriasis area severity index (PASI) score. There was no statistically significant difference between patients' serum mTORC1 and mTORC2 levels and disease severity, while there was a negative correlation between disease duration and serum mTORC1 and mTORC2 levels ($p=0.041$, $r=-0.320$ for mTORC1, $p=0.046$, $r=-0.314$ for mTORC2).

Conclusion: This study is the first to examine the serum mTORC1 and mTORC2 levels of patients with psoriasis. In the tissue-level immunohistochemical studies and in vitro studies in the literature, it has been shown that the mTOR pathway plays an active role in the pathogenesis of psoriasis. In our study, the lower serum levels of mTORC1 and mTORC2 complexes belonging to the mTOR pathway, which are active in the cell, were found to be lower in the patient group, suggesting that it may be an indicator of increased intracellular activation of these molecules, and treatments targeting the mTOR pathway in psoriasis may be a new adjuvant treatment option.

Key words: psoriasis, mtor, mtor inhibitors, psoriasis pathogenesis, mtorc1, mtorc2

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Psöriazis, papüloskuamöz hastalıklar grubu içerisinde yer alan, toplumun %2-3'ünü etkileyen, yaşam boyu alevlenmeler ve remisyonlarla seyreden, immün sistem aracılı, kronik inflamatuvar bir deri hastalığıdır (1). Geleneksel olarak deri ve eklemleri etkileyen bir hastalık olarak kabul edilirken; yapılan çalışmalar ve artan veriler ışığında psöriazise eşlik eden komorbiditeler ve patogeneze sistemik inflamatuvar sürecin daha iyi anlaşılmasıyla psöriazisin pek çok farklı etkileri olan sistemik bir hastalık olarak kabul edilmesi görüşü yaygınlaşmıştır (2). Patogenezi ile ilgili bilgiler hedefe yönelik tedavilerin kullanımıyla artmakla birlikte hala net anlaşılamamış olup genetik, çevresel ve immün yolların kompleks etkileşimi söz konusudur. Patogeneze hem doğal hem edinsel immüniteye ek olarak hücre içi sinyal yolları da yer almaktadır. Bu yollar arasında birçok otoimmün-otoinflamatuvar hastalıkta aktif olduğu gösterilen mTOR yolağının, psöriazis patogenezinde yeri ve önemiyle ilgili veriler giderek artmaktadır. Psöriazis lezyonlarından yapılan histopatolojik incelemeler epidermin tüm katlarında mTOR yolağının aktif olduğunu göstermektedir ve keratinositlerin artmış proliferasyonu ve azalmış diferansiyasyonu ile ilişkilendirilmektedir (3). Hücre içi sinyal yolları ile ilgili yapılan çalışmalar sıklıkla doku düzeyinde olup histopatolojik ve immünohistokimyasal incelemeleri kapsamaktadır. Psöriazis patogenezi ve mTOR ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmasına rağmen hastalar üzerinde yapılmış çalışmalar az sayıdadır ve mTOR yolağına ait iki ana kompleks olan mTORC1 ve mTORC2 moleküllerinin hastaların serumlarında incelenmesiyle ilgili bir veri mevcut değildir.

Biz, intrasellüler mTOR yolağının parçası olan mTORC1 ve mTORC2 moleküllerinin hastaların serumlarındaki seviyelerini belirleyek ve sağlıklı kontroller ile karşılaştırarak bu yolağın patogenezedeki önemini göstermeyi hedefledik. Patogeneze mTOR yolağına ait verilerin artması, psöriazis tedavisinde topikal veya sistemik mTOR inhibitörlerinin kullanımının yaygınlaşmasının önünü açacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 PSÖRIAZİS

2.1.1 Tanım

Psöriazis, eritemli zeminde, sedef rengi, kalın skuamlarla seyreden, papüloskuamöz, inflamatuvar, kronik seyirli bir deri hastalığıdır. Patogeneizde genetik ve çevresel faktörlerin ve farklı immün yolların kompleks etkileşimi söz konusudur; bunun sonucu olarak da psöriazisli hastaların klinik özellikleri, lezyonların şekli, vücutta tutulum bölgeleri, komorbid tabloları ve tedaviye yanıtları arasında çeşitli farklılıklar gözlenmektedir. Psöriazisli hastalarda başta psikiyatrik komorbiditeler olmak üzere psöriatik artrit, inflamatuvar barsak hastalıkları gibi inflamatuvar hastalıklar ve diyabet, kardiyovasküler hastalıklar gibi metabolik hastalıkların görülme sıklığı artmıştır ve bu nedenle psöriazis sistemik bir hastalık olarak kabul edilmektedir (4).

2.1.2 Tarihçe

Milattan önce 460-377 yılları arasında Hipokrat, pek çok deri hastalığı ile ilgili tanımlama yapmıştır, kuru-skuamlı döküntülü hastalıkları ‘lopoi’ başlığı altında toplamıştır ve psöriazis ile leprayı da bu grup içine kattığı düşünülmektedir. Daha sonra Galen, milattan önce 129-99 yılları arasında ‘psora’ terimiyle göz kapakları, göz çevresi ve skrotumu etkileyen skuamlı bir deri hastalığı tanımlamıştır ancak bu tanımın bir ekzemayı yansıttığı düşünülmektedir. Psöriazisin ayrı bir antite olarak tanımlanması ise 19. yüzyılda olmuştur. 1809 yılında Robert Willian, psöriazisi tanımlamış ancak lepradan ayrımını yapamamıştır. 1841’de Ferdinand von Hebra bu ayrımı yaparak, psöriazisi ayrı bir antite olarak tanımlamıştır ve ‘psoriasis’ ismini bu özel hastalığa veren ilk kişi olmuştur. Daha sonraki yıllarda psöriazisin özel klinik alt

tipleri ve psöriazis tanısına yardımcı bulgular olan fenomenler tanımlanmaya devam edilmiştir (5).

2.1.3 Epidemiyoloji

Psöriazis, yaklaşık olarak erişkinlerin %2-3'ünü etkilemektedir, çocuklarda ise daha az sıklıkta görülmekte olup prevalansı %0,13'tür (6,7). Ancak hastalık prevalansı coğrafik bölgeler arasında büyük farklılıklar gösterebilmektedir. Asya'nın bazı bölgelerinde psöriazis prevalansı %0,05 iken Norveç'te %8 kadar yüksek olduğu gösterilmiştir ve dünya genelinde yaklaşık 125 milyon insanın psöriazise sahip olduğu düşünülmektedir (8,9). Çoğu bölgede, erkek ve kadınlarda benzer prevalans bildirilmektedir (8).

Psöriazis, her yaşta ortaya çıkabilir ancak 18-39'lu yaşlar ve 50-69'lu yaşlar olmak üzere iki dönemde pik yapan bimodal bir dağılıma sahiptir (8). Genetik ve çevresel faktörler, psöriazisin başlangıç yaşını etkileyebilmektedir. Örneğin; HLA-C*06 alel varlığı daha erken başlangıçlı psöriazis ile ilişkilendirilmiştir (10).

2.1.4 Etiyoloji

Psöriazisin etiyopatogenezi henüz tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. Ancak suçlanan bazı faktörler şunlardır:

2.1.4.1 Genetik faktörler

Popülasyon çalışmaları, aile çalışmaları ve soyağacı analizlerinde psöriaziste poligenik ve multifaktöriyel bir kalıtımın bulunduğunu düşündüren bulgular saptanmıştır (11,12). Yapılan çalışmalarda, psöriazise sahip bireylerin yaklaşık %30-40'ının birinci derece akrabalarında da psöriazis olduğu bildirilmiştir. 1982 yılında Andressen C. ve Henseler T. tarafından yapılan psöriazisli 2035 kişide aile öyküsünün analiz edildiği bir çalışmada; psöriazis riski eğer her iki ebeveyn de etkilenmişse %40, tek bir ebeveyn etkilenmişse %14, kardeşlerden birinde psöriazis mevcutsa %6 olarak belirlenmiştir (13). Ayrıca hastalığın monozygotik ikizlerde

(%40-70), dizigotik ikizlere (%15-30) göre daha yüksek oranda görülmesi, psöriazisin genetik zeminde geliştiğinin kanıtı olarak gösterilmektedir. (14,15).

Gen düzeyindeki çalışmalarda ilk olarak kromozom 6p21.3 lokusunda yerleşen bir psöriazis geni bulunarak PSORS1 adı verilmiştir. Bunu takiben farklı lokalizasyonlardaki diğer psöriazis genleri (PSORS2-15) tanımlanmıştır.(16,17). PSORS2'deki en olası duyarlılık geni, bir nükleer faktör- κ B (NF- κ B) aktivatörünü kodlayan, nadir ve yaygın psoriasis formlarıyla ilişkili varyantları barındıran CARD14'tür (18). Yanlış anlamlı (missense) CARD14 mutasyonları, BCL-10 ve MALT1 proteinleri ile kompleks oluşturarak NF- κ B yolağında artmış aktivasyona neden olur, bunun sonucunda keratinositlerde IL-8, CCL-10, IL-36 sitokinlerinin transkripsiyonunda artış görülür (19,20). Tek başına CARD-14'teki mutasyonların, fare modellerinde IL-23/IL-17 aksını aktifleyerek psöriazis benzeri deri lezyonlarına yol açtığı görülmüştür (21). Ayrıca CARD14'ün bir varyantında mutasyonu olan psöriazis hastalarının TNF inhibitörleriyle yapılan tedaviye yanıtının daha iyi olduğu gözlenmiştir (22). Psöriazis genetiğiyle ilişkilendirilen bir diğer bölge olan RAPTOR, 17q25 kromozomu üzerinde psöriazis bağlantı bölgesinde yer alır. RAPTOR, T hücre fonksiyonu ve proliferasyonunda anahtar rol oynayan mTOR kompleksine bağlanır ve mTOR yolağının regülasyonunda rol alır, bu yolağın hem psöriazis hem psöriatik artrit patogenezinde önemli olduğu düşünülmektedir. Rapamisin, mTOR inhibisyonu aracılığıyla sitokin salınımını azaltır ve psöriazis tedavisinde etkili bulunmuştur (23).

HLA sisteminin keşfi, psöriazisin genetik zemininin tanımlanmasında yardımcı olmuştur. Buna göre psöriazisin klinik bulguları aynı, fakat başlangıç yaşları, genetik özellikleri ve seyirleri farklı iki tipi tanımlanmıştır. Bu sınıflamada psöriazis, 40 yaşından önce başlayan, aile öyküsü ve HLA ilişkisi belirgin olan tip 1 psöriazis ve 40 yaşından sonra başlayan, aile öyküsü ve HLA birlikteliği daha az olan tip 2 psöriazis şeklinde ikiye ayrılmaktadır. Tip 2 psöriazislilerin birinci derece yakınlarında hastalık gelişme riski 1-2 kat, tip 1 psöriaziste ise 10 kat artmaktadır. Psöriazisli hastaların MHC sınıf 1 antijenlerinden HLA B13, B17, B39, B57, CW6, CW7 ve sınıf 2 antijenlerinden HLA-DR4 ve DR7'yi taşıdığı gösterilmiştir. Etnik gruptan bağımsız olarak en kuvvetli ilişki HLA-CW6 ile gösterilmiştir (15). Son zamanlarda psöriazis patogenezinde otoantijen olarak rol oynadığı düşünülen iki

molekül LL-37 (katelisin) ve ADAMTSL-5, HLA-Cw6 ile ilişkilendirilmiştir. LL-37; psöriazisli hastalarda fazla miktarda salgılanan antimikrobiyal bir peptittir ve DNA veya RNA ile kompleks oluşturarak plazmasitoid dendritik hücrelerin uyarımına ve sonucunda da psöriatik plakların oluşumuna neden olmaktadır. ADAMTSL-5 ise melanositler ve keratinositlerde bulunan bir proteindir, HLA-Cw6 tarafından bu proteinin sunulmasıyla psöriazis lezyonlarında CD8 + T hücrelerin klonal genişlemesi ve ayrıca bu hücrelerden IL-17A sitokin salınımının artışı tetiklenmektedir (24,25).

Psöriazisle ilişkilendirilen genlerin büyük bir kısmı doğal ve edinsel immünite ve bunların karmaşık ilişkisiyle bağlantılıdır, az bir kısmı ise deriye özgül proteinleri kodlar, bu genler ve ilişkili olduğu yolların özeti Tablo 1’de sunulmuştur (26). Psöriazis patogeneğinde genetiğin daha iyi anlaşılması; hangi hastanın hangi tedaviye daha iyi yanıt vereceği gibi soruların cevaplanmasının ve yeni hedefe yönelik tedavi yöntemlerinin geliştirilmesinin önünü açacaktır.

Tablo 1. Psöriazisle ilişkilendirilmiş genler ve ilişkili olduğu yollar

Doğal immünite	NF-κB sinyal yolağı: CARD14, CARM1, FBXL19, NFKBIA, REL, TNFAIP3, TNIP1, UBE2L3
	IFN sinyali: DDX58, ELMO1, IFIH1, IL-28RA, RNF114
	İnflamasyon: NOS2
Edinsel immünite	IL-23/17 aksı ve IL-17: IL-23R, IRF4, STAT3
	T hücre: RUNX3, TNFRSF9, TAGAP
	IL-4/13 yolağı: IL-4/13
	TGF-beta yolağı: ZMIZI INF signaling: SOCSI
Doğal ve edinsel immünite	IL-23/17 aksı: IL-12B, IL-23A, TRAF3IP3, TYK2
	MHC antijen sunumu: ERAP1, HLA-C
Deri-spesifik	Deri bariyeri: LCE3B/3C/3D, KLF4
	Diğer: ETS1
Diğer	Redox sinyali: PRDX5
	Karbonhidrat metabolizması: B3GNT2
	Diğer: MBD2, ZC3H12C

2.1.4.2 Tetikleyici faktörler

Genetik yatkınlığı olan bireylerde, birçok tetikleyici faktörün psöriazisin hem ortaya çıkışında hem de alevlenmesinde etkili olduğu bilinmektedir. Çevresel faktörlerin; DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve microRNA'nın rolü gibi epigenetik modifikasyonlar ile genetik yatkınlığa sahip bireylerde immün sistem aktivasyonunu tetiklediği gösterilmiştir (27). Bu tetikleyiciler; psikojenik stres, obezite, metabolik sendrom gibi bireye ait faktörler ve fiziksel travma, hava kirliliği, ilaçlar, aşılar, sigara, alkol, enfeksiyonlar gibi çevresel faktörler şeklinde gruplandırılabilir. Sıklıkla bu faktörlerin bir arada olduğu görülür.

Psöriazis ile psikojenik stres arasında çift yönlü bir etkileşim söz konusudur. Stresli yaşam olayları ile psöriazisli hastaların lezyonlarında alevlenmeler olduğu iyi bilinmektedir. Aynı zamanda psöriazis hastalarında görünür deri lezyonlarının neden olduğu etki sonucu stigmatizasyon, utanma, bireyin benlik algısında bozulma, sosyal anksiyete oluşumu ve bireyin yaşam kalitesinde azalma görülür. Ancak psöriazis ve stres arasındaki ilişki bundan daha karmaşık olup psöriazis ve depresyon arasındaki ortak immünopatogenez rol almaktadır (28). Kronik stres; IL-1, IL-6, TNF-alfa gibi doğal immün sistemin parçası olan proinflamatuvar sitokinlerin salınımında artışa neden olur ve deri lezyonlarının alevlenmesiyle ilişkilidir (29). Ayrıca psöriazisli hastalarının serumlarında artan sitokinler de başta IFN-alfa, TNF-alfa, IL-6, IL-2, IL-1beta olmak üzere; kan- beyin bariyerini geçerek santral sinir sisteminde indolamin 2,3 deoksijenaz enzimini aktive eder. Bu enzimin aktivasyonu sonucu triptofanın kinürenine yıkımı artar ve serotonin sentezi azalır. Ayrıca artan triptofan metabolitleri CRH sentezini indükler, kortizol seviyesinde artışa neden olarak depresyon ve anksiyete semptomlarının oluşmasına katkıda bulunur (30). Psöriaziste kullanılan anti-TNF-alfa, anti-IL-17 gibi biyolojik tedavilerin aynı zamanda depresyon, anksiyete, uyku bozukluğu semptomlarını da azalttığı gösterilmiştir (31–33).

Psöriazisli hastalarda, Köbner fenomeni olarak bilinen fiziksel travma veya çeşitli yaralanmaları takiben o bölgede yeni deri lezyonlarının oluşumunun patogenezi net değildir ve çeşitli hipotezler mevcuttur. Sinir büyüme faktörü (NGF)

salınımının Köbner fenomeni ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Kutanöz bir travmayı takiben, bazal keratinositlerden NGF salgınının artışı, T hücrelerinin epidermotropizmini tetiklemektedir. Ayrıca psöriazisli hastaların keratinositlerinde normalden daha fazla NGF salgını olduğu bulunmuştur ve özellikle psöriazis lezyonlarının gelişiminin erken fazında önemli role sahip olduğu düşünülmektedir (34). Ek olarak, psöriazisli hastalarda epidermise yerleşik bulunan hafıza T hücrelerinin ve deride yaralanmayı takiben salgını artan tip 1 IFN'ların da Köbner fenomeni patogeneze katkı sağladığı düşünülmektedir (35).

Pek çok mikroorganizma ve enfeksiyon ile psöriazis arasında ilişki kurulmaktadır. Bunlardan en iyi ve uzun süredir bilineni, streptokokal enfeksiyon ile akut guttat psöriazis arasındaki ilişkidir. Klasik olarak psöriazisin streptokokal farenjit ile tetiklendiği düşünülmeye rağmen streptokokal vulvovajinit ve perianal streptokok enfeksiyonu gibi çeşitli tablolarla tetiklenebildiği gösterilmiştir (36,37). Kronik plak psöriazisli hastalarda da üst solunum yolu enfeksiyonunu takiben alevlenme olabilir (38). HIV enfeksiyonu da hem psöriazisin oluşumu hem de mevcut psöriazisin alevlenmesi ile ilişkilendirilmiştir ve HIV pozitif bireylerde psöriazis prevalansı normal toplumdaki daha yüksek bulunmuştur (39,40). Psöriazisi tetikleyen veya alevlendiren diğer suçlanan mikroorganizmalar arasında Stafilokokus aerus, Helikobakter pylori gibi bakteriler, Kandida ve Malassezia türlerini içeren mantarlar, papillomavirüs ve retrovirüs ailelerini içeren virüsler yer almaktadır (41).

İlaçlar da psöriazisin ortaya çıkışını veya alevlenmesini tetikleyebilmektedir. En sık suçlanan ilaçlar arasında; lityum, antimalaryaller, nonsteroid antiinflatuar ilaçlar, beta-blokerler, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri yer almaktadır (41). Sistemik kortikosteroidlerin hızlı kesilmesi de püstüler psöriazisi ve kronik plak psöriazis alevlenmelerini tetikleyebilmektedir. Ayrıca, daha az sıklıkla olmakla birlikte TNF-alfa inhibitörleri ve diğer biyolojik ajan tedavileri sırasında paradoksik reaksiyon olarak psöriazis oluşabilmektedir veya mevcut psöriaziste alevlenme görülebilmektedir (42).

Obezite, sistemik inflamasyona katkıda bulunması nedeniyle, psöriazisi indükleyen veya alevlendiren bir faktör olarak kabul edilmektedir (43). Ayrıca sigara ve alkol kullanımı da psöriazisi tetikleyen faktörler arasında yer almaktadır (44,45).

2.1.5 İmmünopatogeneze

Psöriazis patogeneğinde; keratinosit ve fibroblast gibi deride yerleşik hücrelerin, doğal ve edinsel immün sistem hücrelerinin, hücre içi sinyal yollarının, kemokin ve sitokinler gibi inflamatuvar mediatörlerin kompleks etkileşimi söz konusudur (46,47). Psöriazisin farklı klinik alt tiplerindeki aktif olan inflamatuvar yollar pek çok açıdan örtüşmekle birlikte, değişken fenotip ve tedavi yanıtlarıyla ilişkili farklı özellikler görülmektedir. Lezyonlu deri ve dolaşımdaki immün hücrelerin aktivasyonu sonucu sitokin, kemokin ve büyüme faktörlerinin salgılanmasına bağlı keratinosit hiperproliferasyonu, epidermal kalınlaşma ve anjiogenezin artması psöriazis patogenezinin temelini oluşturur. Günümüzde biyolojik ajanlara alınan yanıt ve T hücre aktivasyonu ile ilgili araştırma bulguları, hastalığın ağırlıklı olarak T lenfosit aracılığıyla hem otoimmün hem de otoinflamatuvar mekanizmaların rol aldığı bir hastalık olduğu görüşünü desteklemektedir (48).

Psöriazis lezyonlarının başlangıç fazında keratinositler ve profesyonel antijen sunan hücreler olan dendritik hücreler önemli role sahiptir. Genetik yatkınlığa sahip bireylerde, farklı çevresel tetikleyiciler ile hasarlanan keratinositlerden çeşitli antimikrobiyal peptidlerin (AMP) salınımı gerçekleşir, en önemlileri arasında katelisidin (LL37), beta-defensin, S100 yer alır (49). Özellikle LL37, hem keratinositlerden açığa çıkan self-DNA/RNA hem de mikroorganizmalara ait DNA/RNA ile kompleks oluşturarak plazmositoid dendritik hücreleri (PDH) üzerlerinde yer alan toll-benzeri reseptör-9 (TLR-9)'a bağlanarak aktive eder ve aktive olan PDH'lardan IFN-alfa salınımı olur (49-51). Keratinositler ayrıca inflamatuvar hücrelerin epidermise göçünde rol oynayan CXCL-8, CCL2, CCL5, CCL20 gibi kemokinlerin; IL-6, IL-1beta, TNF-alfa gibi immün sistem hücrelerinin uyarımında rol alan sitokinlerin ve anjiogenezi uyaran VEGF gibi mediatörlerin de yapımında görev alır. Keratinositlerden salınan IL-18, CXCL8 ile ortama çekilen nötrofiller, epidermiste Kogoj ve Munroe mikroabselerinin oluşumundan sorumludur (52). Psöriatik plak incelendiğinde; aktif T hücreleri, nötrofiller, doğal öldürücü 'natural killer' (NK) hücreler ve epidermiste ağırlıklı olarak CD8+, dermiste ise ağırlıklı olarak CD4+ T lenfositlerden oluşan infiltrat saptanmaktadır. Psöriaziste

başlatıcı antijen bilinmemesine rağmen, epidermal veya keratinosit kaynaklı polipeptidler, mikrobiyal ajanlar veya mikrobiyal süperantijenler muhtemel tetikleyiciler olarak düşünülmektedir. Bu olası antijenlerin plazmositoid dendritik hücrelerce (PDH) naif T hücrelerine sunulması sırasında, T hücre proliferasyonu ve aktivasyonu oluşmaktadır.

PDH'lardan salınan IFN γ ve TNF α gibi sitokinler, dermiste myeloid dendritik hücrelerin (MDH) farklılaşmasını ve matürasyonunu uyarır. Aktive olan MDH'ler, lenf nodlarına göç ederek ürettikleri TNF-alfa, IL-12 ve IL-23 sitokinleriyle naif T hücrelerin Th1, Th17 ve Th22 yönünde farklılaşmasını ve proliferasyonunu indükler. Farklı T hücre gruplarıyla edinsel immün sistemin aktive olması, psöriatik inflamasyonun idame fazını oluşturur. Aktive olan T hücreler, lenfatik ve kan yoluyla dermise göç eder. Th1 hücrelerden salınan IFN-gama ve TNF-alfa, keratinositleri ve dendritik hücreleri uyarak inflamatuvar kaskadın büyümesine neden olur. TNF-alfa, IL-23 ve Th17 yolağı, kronik plak psöriazis patogeneğinde anahtar rol oynar (53). IL-23, T hücrelerin Th17 yönünde farklılaşmasını uyarır ve patogeneşte anahtar düzenleyici role sahip sitokin olarak kabul edilir. Başlıca Th17'den salınan IL-17 sitokin ailesinin IL-17A-F olmak üzere altı alt tipi mevcuttur. Psöriazis patogeneğinde en önemlileri olarak kabul edilen IL-17A ve IL-17F, aynı reseptör üzerinden etki etmekle birlikte IL-17A'nın daha potent olduğu gösterilmiştir (53,54). Th17 hücrelerinden salınan IL-17A ve IL-17F, keratinositlerin proliferasyonunu ve keratinositlerden inflamatuvar mediatörlerin salınımını tetikler, keratinositlerden salınan kemokinler ile lezyonlu deriye nötrofillerin göçü artar. Keratinositlerden AMP'lerin salınımını tetiklemesi ve nötrofillerin deriye kemotaksisini uyarması sayesinde; IL-17, sağlıklı bireylerde epidermal bariyerin özellikle bakteri ve mantarlara karşı savunmasında önemli rol alır. Artan IL-17, ayrıca fibroblast ve makrofajlardan da IL-1 β , TNF-alfa, GM-CSF, IL-6 gibi proinflamatuvar moleküllerin uyarımını tetikler ve inflamatuvar süreci amplifiye ederek 'kısır döngü' oluşumuna neden olur (55,56). Trimerik reseptör kompleksine bağlanan IL-17A, ACT1 adaptör proteininin artışına neden olur, ACT1 proteini ve IL-17 reseptör kompleksi arasındaki etkileşim birçok hücre içi sinyal yolağının aktivasyonuna yol açar. Aktive olan hücre içi kinazlar arasında ekstrasellüler sinyal-düzenleyici kinaz (ERK), mitojen aktif protein kinaz (MAPK), TGF- β -aktive

kinaz 1 (TAK1), fosfatidilinozitol-3 kinaz (PI3-K/AKT) yer alır (48,56,57). Aktive olan kinazlar ile hücre içi sinyal yollarının, özellikle de JAK-STAT yolağı ve mTOR sinyal yolağının aktivasyonu görülür. IL-1beta, TNF-alfa, IL-22 de bu hücre içi sinyal yollarının aktivasyonuna katkı sağlar (58). Esas olarak Th22'lerden salınan IL-22 ise keratinosit proliferasyonu ve keratinositlerden T hücre göçünü uyaran kemokinlerin salınımını indükler. IL-22; keratinosit proliferasyonunu, Akt ve mTOR fosforilasyonu ile PI3K/Akt/mTOR sinyal yolağı aktivasyonunu sağlayarak gerçekleştirir (59)

Farklı patomekanizmalar, farklı psöriazis klinik alt tipleri ile ilişkilidir. Kronik plak psöriaziste IL-23/IL-17 aksı merkezi bir role sahipken, püstüler psöriaziste doğal immün sistem hücreleri daha baskındır. Püstüler psöriaziste IL-17 yolağı da rol almasına rağmen, plak psöriazis ile karşılaştırıldığında IL-1beta, IL-36alfa ve IL-36gama ekspresyonunun arttığı görülmüştür ve IL-36 reseptör mutasyonlarıyla ilişkili bulunmuştur, IL-36, artmış nötrofil göçünden sorumlu tutulmaktadır (60). Guttat psöriaziste ise streptokokal süperantijenlerin deride T hücre ekspansiyonunu uyardığı düşünülmektedir. Streptokokal M proteinleri ile insan keratin 17 proteinleri arasında önemli ölçüde benzerlik olduğu gösterilmiştir ve HLA-Cw6 pozitif bireylerde bu moleküler benzerliğin CD8 + T hücrelerden IFN-gama yanıtını tetiklediği düşünülmektedir (61).

2.1.6 Klinik Bulgular

Psöriazisin klinik alt tipine ve tutulum yerine göre sınıflandırılan farklı varyantları mevcuttur. Klinik alt tipleri arasında; kronik plak psöriazis, guttat psöriazis, püstüler psöriazis, eritrodermik psöriazis yer alır. Tutulum yerine göre ise; skalp psöriazisi, invers psöriazis, palmoplantar psöriazis, psöriazisin mukoza tutulumu, tırnak psöriazisi ve psöriatik artrit olarak gruplandırılabilir. Hastalarda genellikle bir klinik subtip baskın olmakla birlikte, hastalığın herhangi bir zamanında bu tablolar iç içe geçebilir, varyantlar arasında geçiş görülebilir (62).

Kronik plak tip psöriazis (psöriazis vulgaris) en sık görülen alt tipi olup; klasik keskin sınırlı, eritemli, sedefi skuamlı plaklarla karakterizedir. Vücudun

herhangi bir bölümünü etkileyebilmekle birlikte sıklıkla saçlı deri, ekstremitelerin ekstansör yüzleri, presakral alan, gluteal bölge ve genitalde yerleşir. Lezyonların çapı değişken olup, punktat veya tüm bir vücut bölgesini kaplayacak kadar geniş olabilir. Tanı sıklıkla klinik olarak konur ve tanıya yardımcı olan ‘mum lekesi fenomeni, Auspitz bulgusu, Woronoff halkası’ gibi bir takım fenomenler tanımlanmıştır (62). Guttat psöriazis ise; sıklıkla daha akut bir şekilde gövdeden başlayıp ekstremitelere yayılan eritemli skuamlı 1-10 mm çaplı oval lezyonlarla karakterizedir ve genellikle hastalarda 2-3 hafta önce geçirilmiş bir üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsü mevcuttur (63).

Püstüler psöriazisin ise jeneralize ve lokalize formları mevcuttur ve histopatolojisinde nötrofil infiltrasyonu tabloyu domine eder. Püstüler psöriazis tetikleyicileri arasında sistemik steroidlerin hızlı kesilmesi, gebelik, hipokalsemi, topikal iritanlar, ilaçlar, enfeksiyonlar sayılabilir. Jeneralize püstüler psöriazisin Von Zumbusch formunda tabloya ateş, halsizlik gibi sistemik bulgular da eşlik eder. Lokalize püstüler psöriazis formları arasında ise palmoplantar püstüloz ve Hallopeau’nun akrodermatitis kontinuası bulunur (64).

Klinik değerlendirmede; psöriazisin klinik alt tipi, özel tutulum bölgeleri ve hastanın değerlendirilmesinde sık kullanılan ‘psöriazis alan şiddet indeksi (PAŞİ)’, ‘dermatolojik yaşam kalite indeksi (DYKİ)’ gibi ölçekler, tedavi seçimini etkilemektedir.

2.1.7 Histopatoloji

Psöriazisin tam gelişmiş lezyonlarındaki histolojik görünüm şu bulgularla karakterizedir:

- Epidermiste psöriaziform hiperplazi (akantoz, retelerin uzaması ve alt uçlarının kalın ve yuvarlak görünümü),
- Parakeratoz,
- Keratin lamelleri arasında nötrofil toplulukları (Munroe mikroabseleri),
- Granüler tabakanın çok ince olması ya da hiç olmaması,

- Suprapapiller mesafelerin incelmesi, bu bölgelerde küçük spongiform püstüllerin görülebilmesi (Kogoj'un spongiform püstülleri),
- Papiller dermiste ödem, kapillerde genişleme ve kıvrıntılı görünüm,
- Üst dermiste lenfohistiyositik infiltrasyon.

Bu kriterlerden Kogoj ve Munroe mikroabseleri patognomoniktir. Psöriaziste doğru histopatolojik tanı için henüz tedavi görmemiş, aktif bir lezyonun kenarından biyopsi yapılmalıdır (65,66).

2.1.8 Tedavi

Psöriazis tedavisi, tedavi seçeneklerinin her hastaya göre bireyselleştirilmesini gerektirir. Tedavi seçimi yapılırken; tedavi seçeneklerinin olası yan etkileri ile faydaları göz önünde bulundurulmalı ve hastalığın şiddeti, yaygınlığı, yaşam kalitesi üzerine etkisi, hastanın yaşı, psöriatik artrit eşlik edip etmemesi ve diğer komorbiditelerin dikkate alınması gereklidir.

Hafif şiddetli psöriazis hastalarında (vücut yüzey alanının %10'undan daha azı etkilenmiş, PAŞİ 10'dan küçük ve DYKİ 10'dan küçük) uygulanan yerel tedaviler arasında topikal kortikosteroidler, D vitamini analogları, topikal kalsinörin inhibitörleri, tazaroten, katran, antralin, salisilik asit gibi ajanlar yer alır. Topikal tedaviye dirençli olgularda ise üst basamağa geçilerek fototerapi ve sistemik tedavi seçenekleri uygulanır. Orta-şiddetli psöriazis (vücut yüzey alanının %10'undan daha fazlası etkilenmiş, PAŞİ 10'dan büyük ve DYKİ 10'dan büyük) hastalarında ise uygulanabilecek tedavi seçenekleri; fototerapi, sistemik konvansiyonel ajanlar ve biyolojik ajanları içerir. Vücut yüzey alanının %10'dan azı etkilenmiş ve PAŞİ 10'dan küçük olmasına rağmen; görünür bölgelerin tutulumu, saçlı deri, genital, palmoplantar gibi özel alanların tutulumu, artrit, dirençli plak varlığı gibi durumlarda da DYKİ 10'dan yüksek olabilir ve bu durumda hastalık orta şiddetli olarak değerlendirilir ve tedavi seçimi buna göre yapılır (67).

Psöriazis tedavisinde kullanılan sistemik konvansiyonel ajanlar arasında metotreksat, asitretin, siklosporin yer alır. Fumarik asit, mikofenolat mofetil, apremilast gibi daha az kullanılan seçenekler de mevcuttur.

Biyolojik ajanlar, patogeneizde rol alan TNF-alfa, IL-23, IL-17 gibi önemli sitokinleri hedef alır. Konvansiyonel ajanlar ile tedaviye iyi yanıt alınamayan veya kontrendikasyon mevcut olan orta-şiddetli psöriazis ve psöriatik artrit hastalarında tercih edilirler (62). Günümüzde kullanılan hedefe yönelik ajanlar arasında; adalimumab, infliksimab, etanersept, sertolizumabı içeren anti-TNF ajanlar, sekukinumab, iksekizumab, brodalumumabı içeren anti-IL-17 ajanlar, risankizumab ve guselkumabı içeren anti-IL-23 ajanlar ve anti-IL-12/IL-23 ajanı olan ustekinumab yer alır.

2.2 MTOR SİNYAL YOLAĞI

2.2.1 Tanım

Hücre büyümesi ve metabolizmada anahtar rol oynayan hücre içi sinyal yolağının ana molekülü olan mTOR (mechanistic target of rapamycin), hücre içinde multiprotein kompleksleri oluşturarak fonksiyon gören bir serin/treonin kinazdır. Ökaryot hücrelerde, mTORC1 (mTOR kompleks 1) ve mTORC2 (mTOR kompleks 2) olarak adlandırılan iki farklı multiprotein kompleksinde yer alır ve bu komplekslerin katalitik birimini oluşturur. mTOR yolağının görev tanımı çok geniş olup, ana fonksiyonları arasında hücre büyümesi, proliferasyonu, protein sentezinde artış, otofajinin önlenmesi yer alır. Bu nedenle hem doğal yaşlanma süreciyle hem de kanserler, metabolik hastalıklar, obezite, nörodejeneratif hastalıklarla ilgili yapılan çalışmalarda mTOR yolağının önemi ve etkisi üzerinde durulmaktadır (68).

Deriyle ilgili yapılan çalışmalar ise; deri homeostazı ve morfojenезinin, mTOR yolağının düzgün çalışmasına dayandığını göstermiştir. mTOR; keratinosit büyümesi, proliferasyonu ve farklılaşması, epidermis tabakalaşması, kıl folikül oluşumu ve siklus düzenlenmesinin doğru organizasyonu için kritik rol oynamaktadır. mTORC1 ve mTORC2, epidermis diferansiyasyonunun hem erken

hem terminal aşamasında düzenleyici görev yapmaktadır ve koruyucu epidermal bariyer oluşmasında önemlidir (69,70). mTOR yolağının immün sistem üzerinde de önemli etkileri mevcuttur ve hücre tipine göre farklı yanıtlar oluşturarak düzenleyici rol oynamaktadır. Bu sebepler ile, mTOR sinyalindeki düzensizlikler, otoimmün ve otoinflamatuar hastalıkların patomekanizmasında rol almaktadır (71).

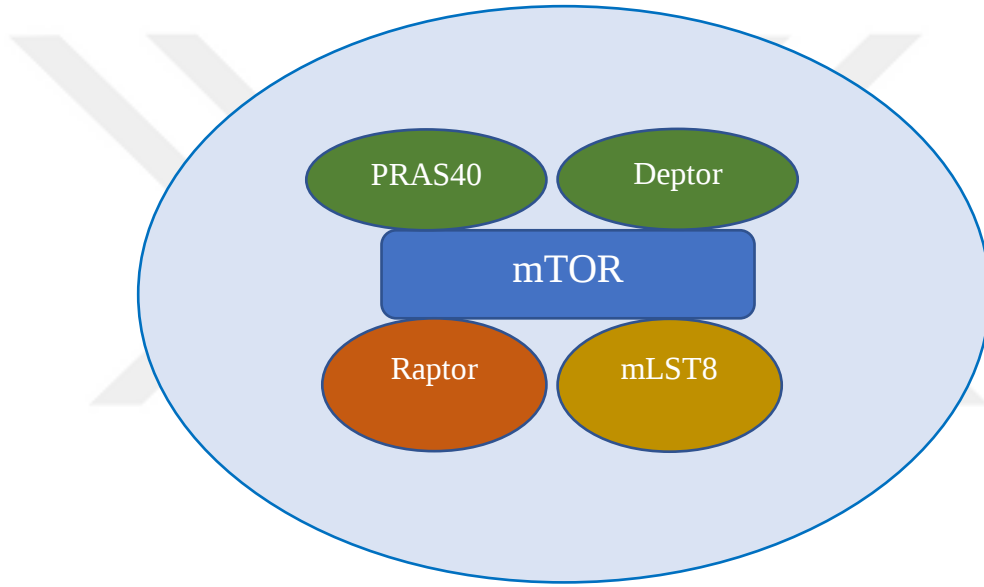
2.2.2 Tarihçe

1970'li yıllarda, Güney Pasifik Okyanusu'nda yer alan Rapa Nui Adası'nda bulunan *Streptomyces hygroscopicus* isimli bakteri zinciri izole edilmiştir ve bu bakterinin yeni bir makrolid grubu olduğu düşünülen ve adanın ismine ithafen 'Rapamisin' olarak adlandırılan bir ajan ürettiği görülmüştür. Rapamisin üzerinde yapılan çalışmalar, bu ajanın antiproliferatif ve immünsupresif etkileri olduğunu göstermiştir. Mayalar üzerinde yapılan çalışmalar ile iki adet rapamisin hedef geni tespit edilmiş ve TOR1 (target of rapamycin 1) ve TOR2 olarak isimlendirilmiştir. Daha sonradan ökaryotlarda yapılan incelemeler ile mTOR (mammalian/mechanistic target of rapamycin) proteini ve yolağı keşfedilmiştir. 1990'lı yıllarda mTOR proteinin keşfi ve fosfatidilinozitol3-kinaz (PI3K)/Akt sinyal yolağının tanımlanması ile; metabolizmanın hücre içi sinyal molekülleri aracılığıyla moleküler kontrolü açıklanmıştır (68,72).

2.2.3 mTOR Multiprotein Kompleksleri ve Yapısı

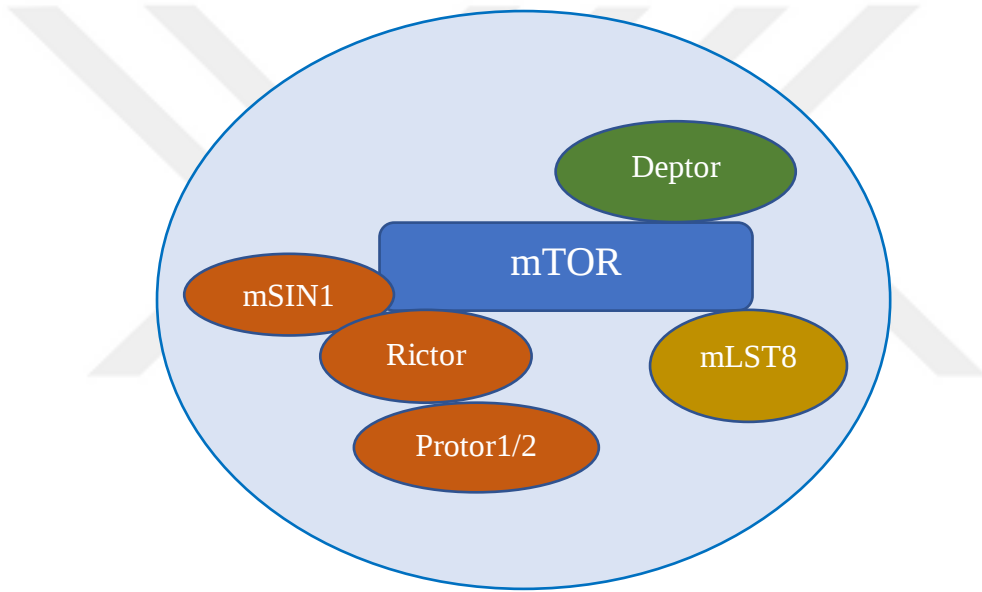
mTOR; 290 kilodalton ağırlığında, fosfatidil inozitol kinaz ilişkili kinaz (PIKK) ailesinde yer alan, bir serin/treonin kinazdır. Hücre içinde mTORC1 ve mTORC2 şeklinde iki multiprotein kompleksinde yer alır ve bu komplekslerin katalitik birimini oluşturur. mTORC1, rapamisin duyarlıdır ve allosterik olarak bu ajan tarafından direkt inhibe edilir; mTORC2 ise, rapamisin tarafından direkt olarak inhibe edilemez ancak uzun süreli rapamisin tedavisi sonrasında bazı hücre tiplerinde inhibisyona uğrayabilir (72).

mTORC1 kompleksi; mTOR, raptor, PRAS40, deptor ve mLST8 olmak üzere 5 proteinden oluşmaktadır (Şekil 1). Raptor, mTORC1 substratlarının komplekse bağlandığı bölgedir. mLST8, hem mTORC1 hem mTORC2'nin alt birimi olmakla birlikte fareler üzerinde yapılan bir çalışmada mLST8 yokluğunda yalnızca mTORC2'nin fonksiyonunun bozulduğu ancak mTORC1'in etkilenmediği gösterilmiştir, bu nedenle mTORC1 kompleksindeki işlevi net bilinmemektedir (73). Deptor ve PRAS40 ise negatif geri bildirimde görev alır ve kompleksin inhibisyonundan sorumludur (74,75).



Şekil 1. mTORC1 yapısı

mTORC2 kompleksi; mTOR, mLST8, deptor, rictor, protor-1 ve mSIN1 olarak 6 protein komponentinden oluşmaktadır (Şekil-2). mTOR, mLST8 ve deptor proteinleri, mTORC1 ve mTORC2 kompleksinde ortak olarak bulunan subunitlerdir. mLST8; mTORC1 kompleksinin aksine, mTORC2'nin stabilitesi ve fonksiyonu için çok önemlidir (73). Deptor, mTORC2 kompleksinde de inhibisyon görevini üstlenir. Protor-1 ve mSIN1 proteinleri regülatör olarak görev yaparken; Rictor, substratların ve mSIN1'in komplekse bağlandığı bölgeyi oluşturur (68).



Şekil 2. mTORC2 yapısı

2.2.4 mTOR Yolağının Düzenleyicileri ve Fonksiyonları

Büyüme ve metabolizmanın ana regülatörü olan mTOR yolağının düzenlenmesinde; büyüme faktörleri, aminoasitler, enerji, oksijen, oksidatif stres etkili olduğu gibi tirozin kinaz ve G proteini ilişkili reseptörler, PI3K/Akt yolağı ve inhibisyonunda rol alan tüberoskleroz kompleks 1 ve 2 gibi moleküller görev alır (72). mTOR; hücre içinde sitoplazma, lizozom membranı, mitokondri dışı membranı,

nükleus ve stres granüllerinde bulunur. Rapamisin duyarlı mTORC1'in düzenlenme mekanizmaları, aktivasyonu ve fonksiyonları hakkında daha fazla bilgi mevcuttur.

Besinlerden özellikle aminoasitler, plazma membranında bulunan aminoasit taşıyıcıları aracılığıyla mTORC1 aktivasyonunu artırır. Aminoasit düzeyi azaldığında ise hücre içinde mTORC1 aktivasyonu azalır (76). Yapılan daha önceki çalışmalarda, mTORC1 kompleksinin Ras ilişkili GTP bağlayıcı proteinler (Rag) ile aktive olduğu gösterilmiştir. Rag heterodimerleri, Raptor ile etkileşerek mTORC1'in lizozom membranına doğru translokasyonunu sağlar. Farklı aminoasitler, mTORC1 aktivasyonunu farklı Rag-ilişkili mekanizmaları kullanarak yapar. Ayrıca yakın zamanlı çalışmalar; lösin ve arjinin aminoasitlerinin sırasıyla sestrin2 ve CASTOR1 adı verilen proteinlere bağlanarak mTORC1 aktivasyonu yaptığını göstermiştir. Sonuç olarak aminoasitler veya metabolitleri; farklı yollar üzerinden regülatuar moleküller ile etkileşerek mTORC1'in aktivasyonunu veya lizozom membranına translokasyonunu sağlar (77). İki ana büyüme sinyal yolağı olan fostaditilinozitol 3-kinaz (PI3K)-Akt ve Ras-ERK yolları; mTORC1 aktivasyonunu, büyüme faktörü bağımlı kinazlar ile tetiklenen birçok fosforilasyon olayının sonucunda tüberoskleroz kompleks 1 ve 2'yi (TSC1, TSC2) inhibe ederek yapar (78). Hücre membranında bulunan PI3K; reseptör tirozin kinazlar, G proteini kenetli reseptörler veya Ras gibi onkogenler tarafından aktive edilebilir. İnsülin gibi büyüme faktörlerinin tirozin kinaz reseptörlerine bağlanmasıyla PI3K aktive olur. Aktive olan PI3K otofosforilasyon ile PIP3 (fosfatidilinozitol 3,4,5 trifosfat) oluşumunu sağlar, plazma membranında ikincil mesajcı olarak görev alan PIP3 ile Akt ve PDK-1 (fosfatidilinositol 3-bağımlı kinaz 1) plazma membranına çekilir. PDK-1, Akt'yi Thr308 (treonin 308) bölgesinden fosforilleyerek aktive eder. Fosforilasyonla aktiflenen Akt, TSC2'yi farklı noktalardan fosforilleyerek TSC kompleksinin inhibisyonuna neden olur. TSC kompleksinin fonksiyonel inhibisyonu ile Rheb üzerindeki inhibitör etkisi ortadan kalkar, Rheb-GTP bağlı durumunu korur ve mTORC1'i aktive eder. Akt, PRAS40'ı da fosforilleyerek mTOR üzerindeki inhibitör etkisini kaldırır. Ayrıca PIP3, SIN1'e bağlanarak mTORC2'yi aktive eder. Aktive olan mTORC2 de Akt'yi tekrar fosforilleyerek yolağın optimal aktivasyon göstermesini sağlar (79). Epidermal büyüme faktörü gibi büyüme faktörleri ise reseptörlerine bağlandığında, Ras-GTPazları aktive eder ve tetiklenen kaskat

sonucunda ERK 1/2 gibi mitojen aktive protein kinazlar (MAPK) aktive olur. ERK 1/2, TSC2'yi fosforilleyerek inhibe eder ve böylece mTORC1 aktive olur (80).

Besin yetersizliği, hipoksi, aminoasit azlığı, DNA hasarı gibi stres durumlarında ise mTORC1 aktivasyonu azalır. Enerji azlığında hücre içinde artan AMP (adenozin monofosfat), AMPK (AMP ile aktiflenen protein kinaz) 'yı aktifler, AMPK ise direk olarak Raptor'u fosforilleyerek ve indirek olarak TSC2'yi aktive ederek; mTORC1'in inhibisyonuna neden olur (81). Diğer bir negatif düzenleyici olan PTEN ise hücre zarındaki PI3K'yı defosforile ederek Akt/mTOR yoluğu aktivasyonunu baskılar. Ayrıca DNA hasarı ile uyarılan P53 de TSC2'yi aktive ederek mTOR yoluğunun aktivasyonunu azaltır (72).

mTOR yoluğunun aktivasyonu ile hücre büyümesi ve proliferasyonu için gereken makromoleküllerin sentezi ve anabolik süreçler tetiklenir. mTORC1 ve mTORC2, substratlarını fosforilleyerek; protein, lipid, ATP, nükleotid sentezi ve glikolizi artırır, otofajiyi ise inhibe eder (82). mTOR yoluğunun önemli substratları arasında ribozomal S6 kinaz (S6K), ökaryotik translasyon başlatıcı faktör 4E-bağlayıcı protein 1 (4EBP1), STAT3, AMBRA1 bulunur. mTORC1, sitoplazmada S6K ve 4EBP1'i fosforilleyerek mRNA translasyonu ve rRNA transkripsiyonunu uyararak protein sentezini artırır (72). Lipid ve kolesterol homeostazını sağlayan proteinleri kodlayan gen ekspresyon faktörleri olan SREBP1/2 ve PPARγ üzerinden ise lipid biyogenezi ve adipogeneze katkı sağlar, de novo yağ asidi üretimini artırır (69,72). De novo yağ asidi üretiminde artış, yardımcı T hücrelerin, Th17 yönünde farklılaşması için de gereklidir. Akt/mTOR yoluğu aktivasyonu ile regülatuar T (Treg) hücrelerin antiinflamatuvar etkileri azalırken, yardımcı T hücrelerin Th1 ve Th17 yönünde farklılaşması artar (71,83). mTORC1 aktivasyonu ile hücre içinde pürin ve pirimidin sentezi ve glikoliz için gerekli faktörlerin genetik ekspresyonu artar. mTORC1, AMBRA1'i aktifleyerek ULK1/ATG1'i inhibe eder ve otofagozom oluşumunu azaltır, böylece otofajiyi inhibe eder (71). mTORC2; aktin hücre iskeleti reorganizasyonu, kemotaksis ve hücre migrasyonunda görev alır ve bu nedenle kanser hücrelerinin metastazında önemli olduğu düşünülmektedir (69,84).

mTOR yoluğunun immün sistem hücrelerindeki etkisi ise hücre tipine göre değişmektedir. mTORC1, Th1 ve Th17 yönünde farklılaşmayı ve proliferasyonu

arttırırken; Treg hücre düzeyini ve fonksiyonlarını azaltır. mTORC2 ise Th2 yönünde farklılaşmayı uyarır. Yani, mTOR yolağının inhibisyonu ile; Th1, Th2, Th17 hücrelerinin proliferasyonu ve fonksiyonları azalır, Treg hücreler ise artar (71). B hücrelerin de proliferasyonu ve lipopolisakkaride olan yanıtı mTOR sinyali ile artar (85). İlginç olarak ise, mTOR yolağının aktivasyonu ile makrofajlarda inflamatuvar M1 fenotipinden çok antiinflamatuvar M2 fenotipinde artış gözükür (71). Nötrofillerde mTOR yolağının aktivasyonu ise; nötrofillerin kemotaksis, GM-CSF (granülosit-monosit koloni uyarıcı faktör) ile oluşan kemokinezis ve IL-8 yanıtlarının artmasını sağlar (85).

2.2.5 mTOR Yolağının Derideki Fonksiyonları ve Önemi

Epidermiste keratinositlerin proliferasyonu, migrasyonu ve farklılaşması; hücre büyümesi ve metabolizmasının ana kontrol yolağı olan mTOR sinyaline bağlıdır. mTOR yolağı; epidermisin bariyer formasyonu, saç büyümesi ve deri onarımı dahil olmak üzere epidermal homeostatik süreçlerin birçok yönünde yer alır ve doğru zamanda doğru hücrede yolağın aktivasyonu gerekir. Fare modelleri ile yapılan bir çalışmada; epidermis spesifik mTOR yokluğu olan farelerde, ciddi epidermal bariyer defektleri ve hasarlı epidermis tabakalanmasına bağlı neonatal ölüm görülmüştür (86). Aynı çalışmada epidermis spesifik Raptor yokluğunda, farelerde aynı sebeplerle neonatal ölüm görülmüş olup mTORC1'in deri morfogenezindeki önemi gösterilmiştir. mTORC2'ye ait komponent olan Rictor'un epidermal yokluğunda ise yenidoğan fareler yaşamış ancak terminal farklılaşması bozulmuş hipoplastik epidermise sahip olmuşlardır. Embriyonik epidermiste yapılan immünohistokimyasal boyamalarda; epidermisin tüm katlarında fosforile mTOR ve mTORC1 substratı olan 4EBP1 ile, suprabazal tabakalarda ise fosforile S6 ile boyanma olmuştur. mTORC2 tarafından ser473 bölgesinden fosforillenerek aktive edilen Akt ile boyanma ise; stratum spinosum ve granulosumda görülmüştür. Bu çalışmanın sonucu olarak; mTORC1 ve mTORC2 aktivasyonunun, epidermis diferansiyasyonunun ve gelişiminin farklı zamanlarında ve farklı bölgelerinde olduğu vurgulanmıştır (86,87). Erişkin epidermiste yapılan çalışmalar ise fosforile S6 ve Akt ile boyanmanın dominant olarak stratum granulozumda olduğunu göstermiştir ve

erişkinde mTOR aktivasyonunun özellikle terminal farklılaşmada önemli olduğu düşünülmektedir (88). Ayrıca kıl folikülü döngüsünde ve deri iyileşmesi sırasında epitelizasyon süreçlerinde de mTOR sinyali rol almaktadır.

mTOR yolağındaki düzensizlikler başta deri kanserleri ve inflamatuvar deri hastalıkları olmak üzere hiperproliferatif deri hastalıklarının gelişimiyle bağlantılıdır, bu hastalıkların bir özeti ve patogeneplerinde mTOR yolağının rolü tablo 2’de özetlenmiştir (87).

Tablo 2. mTOR sinyalindeki düzensizliklerle ilişkilendirilmiş deri hastalıkları

Deri hastalığı	mTOR yolağının rolü
BCC (bazal hücreli karsinom)	BCC hastalarının bir grubunda fosforile mTOR, S6 ve Akt düzeyleri artmıştır, hücre proliferasyonu ve karsinogenez gelişimi ile ilişkilendirilmiştir.
SCC (skuamöz hücreli karsinom)	SCC biyopsilerinde fosforile mTOR, S6K, 4EBP1, Akt düzeyleri belirgin derece artmıştır, karsinogenez ile ilişkilendirilmiştir.
Psöriazis	Psöriazis lezyonlarında bazal tabakada fosforile mTOR, suprabazal tabakalarda S6K ve S6 düzeyleri artmıştır, sitokin üretimi ve keratinositlerin artmış proliferasyonu ile ilişkilendirilmiştir.
Atopik dermatit	AD lezyonlarında Raptor ekspresyonu ile filagrin seviyeleri arasında negatif korelasyon bulunmuştur, deri bariyer fonksiyonu ile ilişkilendirilmiştir.
Rozasea	Deri biyopsilerinde mTORC1 aktivitesi artmıştır, inflamasyon ve LL37 ekspresyonu ile ilişkilendirilmiştir.

2.2.6 mTOR Yolağının Psöriazis Patogeneplerindeki Rolü

Psöriazisli hastaların lezyonel deri biyopsi örneklerinden yapılan immünohistokimyasal incelemelerde; epidermin tüm katlarında mTOR aktivasyonunun arttığı, subabazal alanlarda ise mTORC1 substratı olan S6K ve 4EBP1 ile boyanmanın arttığı gösterilmiştir. Psöriazisli hastaların hem lezyonlu hem

lezyonsuz derisinde fosforile-mTOR ile boyanmanın arttığı, sağlıklı kontrollerden alınan normal deri örneklerinde ise fosforile-mTOR ile boyanmanın olmadığı veya proliferen olan bazal tabakada bir miktar olduğu görülmüştür (89). Yapılan tüm çalışmalarda benzer sonuçlar gözlenmekle birlikte; lezyonel epidermin tüm katlarında mTOR kinaz aktivasyonu artmaktadır ancak bazal tabakada özellikle artmış mTOR ve PRAS40 aktivasyon paterni görülmektedir (90). Bu da psöriazis patogeneğinde mTOR yolağı aktivasyonunun rol aldığını göstermektedir.

Sağlıklı bireylerin epidermislerinde, proliferen olan bazal tabakada bulunan keratinositlerde Akt/mTOR yolağı aktif iken; epidermin üst tabakalarına göç eden keratinositlerin maturasyonu ve farklılaşması sırasında Akt/mTOR yolağı deaktive olur. Oysa psöriaziste artan proinflatuvar sitokinlerden IL-22, IL-17A, TNF-alfa, IL-1beta başta olmak üzere, keratinositlerde membranda bulunan tirozin kinaz reseptörleri ile etkileşerek PI3K/Akt/mTOR yolağının artmış aktivasyonuna neden olur ve bunun sonucunda keratinositlerin büyümesi ve çoğalması artarken maturasyonu ve farklılaşması azalır (90). TNF-alfa, IL-17A, IL-22, IL-1beta tarafından aktive olan Akt ve ERK; TSC2'yi fosforiller, lizozomdan ayrılmasına ve degradasyonuna neden olur, böylece mTORC1 aktivasyonu artar (91). Psöriaziste mTOR yolağını aktive eden moleküller arasında; proinflatuvar sitokinlere ek olarak büyüme faktörleri, denetimsiz miRNA'lar, polisistin gibi mekanosensitif moleküllerin de yer aldığı gösterilmiştir (69). Travmatik psöriatik deride mTOR yolağı aktivasyonun, travmatik olmayan lezyonlu deridekinden de fazla olduğu gösterilmiştir, bu da mekanik stresi algılayan mekanosensitif moleküllerin mTOR aktivasyonunu tetiklemesiyle açıklanabilir (92). Artmış olan mTOR aktivasyonunun sonucu; keratinositlerde proliferasyonun tetiklenmesi, apoptoz ve diferansiyasyonun ise azalmasıdır. mTOR aktivasyonu, diferansiyasyon sırasında keratin 6 ve filagrin ekspresyonunu bozarak keratinositlerin programlı farklılaşmasını önler. mTORC1, keratin 6'nın fazla eksprese olmasına neden olarak proliferasyon odaklı keratinizasyonu tetikler ve epidermal maturasyonu bozar. Ayrıca mTOR tarafından fosforillenen STAT3; siklin D1 ve c-myc gibi proliferasyon ilişkili genlerin aktivasyonuna neden olur ve keratinosit diferansiyasyonunu bloklar (90). IL-22; keratinositlerin proliferasyonunu PI3K/Akt/mTOR yolağı aracılığıyla artırmaktadır (59). Ayrıca PI3K/Akt/mTOR yolağında fosforile olan Akt, hücre proliferasyonunun

düzenlenmesinde ve apoptozun indüklenmesinde ana moleküllerden biri olan FOXO'nun hücre içi lokalizasyonunu değiştirerek nükleustan sitoplazmaya taşınmasına neden olur ve FOXO'nun transkripsiyon faktör aktivitesini azaltır, apoptozu inhibe eder (93,94).

Artmış mTOR sinyal aktivasyonunun bir diğer sonucu ise; keratinositlerden IL-6, CXCL-8 ve VEGF gibi inflamatuvar mediatörlerin salınımını arttırmasıdır ve böylece patogeneze oluşan inflamatuvar kısır döngüye katkı sağlar (94). Ayrıca; keratinositlerin terminal farklılaşmasında önemli olan nükleofajinin de mTOR aktivasyonu ile engellendiği ve psöriaziste histopatolojik incelemelerde görülen parakeratozisin mTOR aktivasyonunun sonucu olduğu gösterilmiştir (95).

mTOR aktivasyonu, keratinositler dışında psöriazis patogenezinde rol alan diğer hücre tiplerinde de söz konusudur. Yapılan bir çalışmada; psöriazisli hastaların periferik kan mononükleer hücrelerinde PI3K/Akt aktivasyonunun sağlıklı kontrollere kıyasla arttığı gösterilmiştir ve immün sistem hücrelerinde de aktivasyonun immünopatogeneze önemli olduğu vurgulanmıştır (96). Psöriazis hastalarının regülatuar T hücrelerinde de mTOR fosforilasyonu artmıştır ve metotreksat tedavisi ile bu hücrelerde mTOR aktivasyonu baskılanabilmektedir (97). Ayrıca transgenik fareler üzerinde yapılan bir çalışmada, PUVA tedavisinin de mTOR yolağını deaktive ettiği ve epidermiste fosforile S6 düzeylerini azalttığı gösterilmiştir (98).

Psöriazis patogenezinin başlangıç fazında; LL37 ve self-DNA kompleksi, TLR-9 reseptörü üzerinden plazmasitoid dendritik hücreleri IFN-alfa üretimi için uyarır ve bu uyarım hücre içinde PI3K/Akt/mTOR yolağı aracılığıyla olur. Plazmasitoid dendritik hücrelerin proliferasyonu ve fonksiyonu için mTOR yolağının aktivasyonu gerekir. mTOR inhibisyonu durumunda, TLR9 ile tetiklenen IFN-alfa üretimi yetersiz kalır (99). Psöriaziste artan GM-CSF de, idame fazında monositlerin dendritik hücrelere farklılaşmasını yine PI3K/Akt/mTOR yolağını aktive ederek sağlar (3). Dendritik hücrelerde; PI3K/Akt ve NF-κB sinyal yolları CCR7 aracılığıyla IL-23 üretimini tetikler ve böylece yardımcı T hücrelerin IL-23 aracılığıyla Th17 yönünde farklılaşması uyarılır. mTORC1, Th1 ve Th17 hücrelerinin proliferasyonunu ve fonksiyonlarını arttırır (100). Ayrıca mTORC1 γδ T hücrelerin

T1 yönünde farklılaşmasını ve proliferasyonunu uyarırken, hem mTORC1 hem mTORC2 T17 yönünde farklılaşmayı uyarır (101). Dermal $\gamma\delta$ T hücrelerinden IL-17A üretimi de PI3K aktivasyonu aracılığıyla olmaktadır ve farelerde PI3K δ ve PI3K γ blokajı, imikimod ile indüklenmiş psöriatik hastalığı iyileştirmektedir (102). Psöriazis patogeneğinde mTOR yolağı aktivasyonunun etkileri Tablo 3'te özetlenmiştir.

Tablo 3. Psöriazis patogeneğinde mTOR yolak aktivasyonunun sonuçları

Keratinosit proliferasyonunda artış, akantoz
Keratinositlerin farklılaşmasında ve maturasyonunda azalma
Keratinositlerde apoptozun inhibisyonu
Keratinositlerde nükleofajinin inhibisyonu, parakeratotik hücreler
Keratinositlerden inflamatuvar mediatörlerin salınımında artış
Başlangıç fazında; pDH'lerden TLR aracılı IFN üretimi
DH'lerden IL-23 salınımında artış
Monositlerin GM-CSF aracılığıyla DH'lere farklılaşması
T hücrelerin Th1 ve Th17 yönünde farklılaşması
Periferik $\gamma\delta$ T hücrelerin $\gamma\delta$ T1 ve $\gamma\delta$ T17 yönünde farklılaşması
Dermal $\gamma\delta$ T hücrelerden IL-17A salınımı

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 ETİK KURUL

Tez konusu Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı Akademik Kurulu tarafından onaylanmıştır (EK-1).

Çalışmamız T.C. Sağlık Bakanlığı Seyrantepe Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 08.03.2022 tarihli KAEK 2011 (SUAM-KAEK 2011) nolu onayı ile gerçekleştirilmiştir (EK-2). Hem hasta hem kontrol grubuna bilgilendirilmiş gönüllü olur formu okutulmuş ve çalışmaya katılmayı kabul eden bireyler çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmanın metodolojisinde Helsinki Deklarasyonu ve İyi Klinik Uygulamalar çerçevesinde etik sorun yoktur.

3.2 ÇALIŞMANIN YÖNTEMİ

3.2.1 Hasta Seçimi

31 Mart 2022 ve 31 Mart 2023 tarihleri arasında, Seyrantepe Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Polikliniği'ne başvuran veya Sedef Polikliniği'nde takip edilen, çalışmaya katılmayı kabul eden, 18-65 yaşlarında, vücut kitle indeksleri (VKİ) normal olan (18,5-25), 40 psöriazisli hasta ve 40 sağlıklı gönüllü çalışmaya alındı.

Psöriazisli hastalar için çalışmaya alınmama kriterleri şu şekilde belirlendi:

1. Püstüler ve eritrodermik psöriazis
2. Son 2 aydır topikal tedavi (kortikosteroid, vitamin D3 analogu, retinoid), son 6 aydır sistemik tedavi (kortikosteroid, retinoid, fototerapi, immunosupresif, biyolojik ajan) kullanımı
3. Gebelik ve emzirme dönemi
4. Yeme bozukluğu (anoreksi, obezite)
5. Otoimmün hastalık varlığı
6. Diyabetes mellitus, aterosklerotik kalp hastalığı ve tiroid hastalığı varlığı
7. AntiHIV pozitifliği
8. Polikistik over hastalığı
9. Malignite varlığı
10. Kronik böbrek ve karaciğer hastalığının oluşu
11. Akut/kronik enfeksiyon varlığı

3.2.2. Çalışma Protokolü

Çalışma yöntemi kesitsel, vaka-kontrol çalışması olarak planlandı. Çalışma öncesi hastaların yaşı, cinsiyeti, hastalık süresi, almış olduğu tedaviler, psöriazis aktivite şiddet indeksi (PAŞİ) ile hesaplanan şiddet skoru, eşlik eden psöriatik artrit varlığı, birinci derece yakınında psöriazis öyküsü kaydedildi. Psöriazisli hastalarda $PAŞİ \leq 5$ olanlar hafif şiddetli plak psöriazis, $PAŞİ$ 5 ve 10 arası olanlar orta şiddetli plak psöriazis, $PAŞİ > 10$ olanlar şiddetli plak psöriazis olarak gruplandırıldı. Hastalardan kan örnekleri alındı ve Seyrantepe Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi biyokimya laboratuvarında rutin biyokimya (AST, ALT, kolesterol, trigliserit, HDL, LDL, üre, kreatinin), tam kan sayımı, sedimentasyon ve CRP değerleri çalışıldı ve sonuçları kaydedildi.

3.2.2.1 Serumda mTORC1 ve mTORC2 seviyelerinin belirlenmesi

Serum mTORC1 ve mTORC2 seviyelerinin değerlendirilmesi için alınan serum örnekleri hastane biyokimya laboratuvarında 3000 rpm'de 20 dakika santrifüj işleminden geçirilerek süpernatant kısmı toplandı ve uygun tüplere alınarak çalışılacak güne kadar -80 derece soğutucuda saklandı. Hasta grubu tamamlandığında hasta grubu ile yaş ve cinsiyet olarak eşleşmiş 40 sağlıklı gönüllüden serum örnekleri alınarak aynı şekilde santrifüj edildi ve süpernatant kısmı toplandı, aynı şekilde saklandı. Serum mTORC1 ve mTORC2 seviyelerinin belirlenmesi için BT LAB Human mTOR Complex 1 ELISA Kit (katalog no: E4750Hu) ve Human mTOR Complex 2 ELISA Kit (katalog no: E4751Hu) kullanıldı. Hazırlanan örnekler, ELİSA yöntemiyle serum mTORC1 ve mTORC2 analizi yapılması amacıyla toplu bir şekilde soğuk zincir korunarak Opak Gen Tıbbi ve Kimyevi Ürünler Laboratuvarı'na (OPAK GEN Tıbbi ve Kimyevi Ürünler San. ve Dış Tic. Ltd. Şti., Ferhatpaşa Mah. 24. Sokak No: 70/1 Ataşehir-İstanbul) gönderildi. Her iki değerlendirmede de sandwich ELİSA yöntemi kullanılarak sonuçlar 450 nm'de spektrofotometrik olarak ölçüldü. mTORC1 kiti için standart eğri aralığı 10-1500 ng/L, sensitivitesi 4.95 ng/L iken mTORC2 kiti için standart eğri aralığı 5-1000 ng/L ve sensitivitesi 2.61 ng/L idi. Logaritmik eğri ile hesaplanan konsantrasyonlar ng/L şeklinde ifade edildi.

3.3 İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER

Örneklem büyüklüğü G*Power Version 3.1.6 programı ile hesaplandı. Gruplar arasında geniş etki büyüklüğündeki farkın (effect size=0,8) fark kabul edilmesi öngörülerek %95 Power, alfa anlamlılık seviyesi 0,05 için minimum örneklem büyüklüğü 35 hasta ve 35 kontrol olarak toplam 70 olgu olarak hesaplandı. Çalışma, 40 hasta ve 40 kontrol olarak toplam 80 olguya laşılmasıyla sonlandırıldı.

İstatistiksel analizler SPSS yazılımı sürüm 15 (SPSS, Inc., Chicago, IL, ABD) kullanılarak yapıldı. Değerlendirme sonuçlarının tanımlayıcı istatistikleri sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum, median; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak verildi. Her iki gruptaki bağımsız değişkenlerin karşılaştırılması normal dağılım varken Student-t Test, normal dağılım yokken Mann Whitney U testi, ikiden fazla grup varken karşılaştırma Kruskal Wallis testi ile yapıldı. Alt grup analizleri Mann Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldı ve Bonferroni düzeltmesi kullanılarak yorumlandı. Sayısal değişkenler arasındaki ilişkiler, parametrik test koşulu sağlanamadığı için Spearman Korelasyon analizi kullanılarak incelendi. İstatistiksel olarak alfa anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

3.4 ÇIKAR ÇATIŞMASI

Tezi yazan kişi veya tez danışmanı, çalışmanın değerlendirme sürecinde karar vermelerini uygunsuz bir biçimde etkileyebilecek maddi veya manevi herhangi bir destek almamıştır. Tezin hazırlanma aşamasında; verilerin toplanması, sonuçların yorumlanması ve makalenin yazılması aşamalarında herhangi bir çıkar çatışması alanı bulunmamaktadır.

4.BULGULAR

4.1. DEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLER

Seyrantepe Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği'ne başvuran toplam 40 psöriazis hastası ve 40 sağlıklı gönüllüden oluşan 80 katılımcı çalışmaya dahil edildi. Psöriazisli hastalar içinde, hafif şiddetli hastalık grubunda 8 (%20), orta şiddetli hastalık grubunda 17 (%42,5) ve şiddetli hastalık grubunda 15 (%37,5) kişi yer aldı.

Çalışmamıza dahil edilen 40 hastanın 29'u (%72,5) erkek, 11'i (%27,5) kadın; 40 sağlıklı gönüllünün 29'u (%72,5) erkek, 11'i (%27,5) kadındı. Hastaların yaş ortalaması $39.45 \pm 12,3$ iken kontrol grubunun yaş ortalaması $39.60 \pm 12,7$ olarak hesaplandı. Hasta ve kontrol grubunun yaş ortalaması ($p=0,996$) ve cinsiyet dağılımları ($p=1.0$) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4).

Tablo 4. Grupların yaş ortalaması, cinsiyet dağılımları ve psöriazisli hastaların hastalık şiddetleri

	Hasta grubu (n= 40)	Kontrol grubu (n= 40)	P değeri
Yaş (ort $\pm$ SD)	$39.45 \pm 12,3$	39.60 ± 12.7	^a 0.996
Cinsiyet, n (%)			
Erkek	29 (72.5)	29 (72.5)	^b 1.0
Kadın	11 (27.5)	11 (27.5)	
Psöriazis şiddeti, n (%)			
Hafif	8 (20)		
Orta	17 (42,5)		
Şiddetli	15 (37,5)		

^aP- değeri, student-t test ile hasta ve kontrol grubunun yaş karşılaştırması. ^bP- değeri, yates continuity correction test ile hasta ve kontrol grubunun cinsiyet dağılımı karşılaştırması. *P < 0.01.

Çalışmaya katılan hastaların hastalık süreleri incelendiğinde minimum hastalık süresi 0,25 yılken, maksimum hastalık süresi 30 yıldır. Ortalama hastalık süresi ise $13,18 \pm 9,21$ yıl olarak bulundu. Hastaların psöriazis hastalık şiddetine göre ortalama PAŞİ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunurken ortalama hastalık süreleri arasında anlamlı fark yoktu (sırasıyla $p=0,001$, $p=0,861$) (Tablo 5).

Tablo 5. Hastalık şiddetine göre PAŞİ skorları ve hastalık süreleri

	Hastalık şiddeti			P
	Hafif (n=8) mean $\pm$ SD (med)	Orta (n=17) mean $\pm$ SD (med)	Şiddetli (n=15) mean $\pm$ SD (med)	
PAŞİ	4.05 $\pm$ 0.45 (4.1)	6.94 $\pm$ 1.35 (6.7)	17.74 $\pm$ 8.74 (16)	0,001
Hastalık süresi (yıl)	11.88 $\pm$ 9.69 (10)	14.49 $\pm$ 10.61 (10)	12.40 $\pm$ 7.57 (13)	0,861

Kruskal Wallis Test

Çalışmaya dahil edilen 40 hasta arasından yalnızca bir hastanın daha önce psöriazis ile ilgili topikal veya sistemik tedavi kullanım öyküsü yoktu ve bu hastanın hastalık süresi 2 aydı. Diğer hastaların tümünde geçmiş tedavilerinde topikal steroid, kalsipotriol veya kalsinörin inhibitörleri gibi ajanları içeren lokal tedavi öyküsü mevcuttu. 20 hasta, hastalık süresi boyunca yalnızca topikal tedaviler kullanmıştı. Geçmiş tedavileri arasında 4 hastanın fototerapi, 10 hastanın metotreksat, 12 hastanın asitretin, 2 hastanın siklosporin, 3 hastanın ise biyolojik ajan kullanım öyküsü mevcuttu, toplam 8 hastanın birden fazla sistemik ajanla tedavi öyküsü vardı. Çalışmaya dahil edilme sırasında hastalar sistemik konvansiyonel tedavi veya biyolojik ajan kullanmamaktaydı ve son 6 ay içinde fototerapi almamıştı. Psöriazis için uygulanan tedavilerin dağılımı Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6. Psöriazisli hastaların geçmiş tedavileri

		N	%
Topikal tedaviler	Yok	1	2,5
	Var	39	97,5
	Total	40	100,00
Fototerapi	Yok	36	90
	Var	4	10
	Total	40	100
Metotreksat	Yok	30	75
	Var	10	25
	Total	40	100,00
Asitretin	Yok	28	70
	Var	12	30
	Total	40	100,00
Siklosporin	Yok	38	95
	Var	2	5
	Total	40	100,00
Biyolojik ajanlar	Yok	37	92,5
	Var	3	7,5
	Total	40	100,00

Çalışmaya dahil edilen hastalardan 2'sinde (%5) eşlik eden psöriatik artrit tanısı mevcuttu, 3 hastanın (%7,5) ise tanısı yoktu ancak artralji tariflemekteydi. Hastalardan 12'sinin (%30) ise en az bir tane 1. derece yakınında olmak üzere ailesinde psöriazis öyküsü mevcuttu.

4.2. BİYOKİMYASAL PARAMETRELER

Çalışmaya dahil edilen hastalardan alınan serum örnekleri, Seyrantepe Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi biyokimya laboratuvarında çalışılarak hastaların tam kan sayım sonuçları, CRP (C-reaktif protein), sedimentasyon değerleri, kolesterol, trigliserid, HDL ve LDL'yi içeren lipid profili, üre, kreatinin, AST ve ALT değerleri kaydedildi.

Hasta grubundaki bireylerin kan tetkik sonuçları incelendiğinde 40 hastadan 4'ünde (%10) sedimentasyon yüksekliği, 9'unda (%22,5) CRP yüksekliği saptandı. Hastalarda çalışmaya dahil edilme sırasında bilinen akut/kronik enfeksiyon mevcut değildi. Lipid profilleri incelendiğinde ise; 11 (%27,5) hastanın serum trigliserid değerlerinde yükseklik, 3 (%7,5) hastanın LDL değerlerinde yükseklik, 21 (%52,5) hastanın ise total kolesterol düzeylerinde yükseklik saptandı. Hastaların tam kan sayımlarında ve böbrek fonksiyon testlerinde ise (üre, kreatinin) anormal değer saptanmadı. Hasta grubundaki bireylerin karaciğer fonksiyon testlerinden AST değerlerinde yükseklik bulunmazken; 7 (%17,5) hastanın ALT değerleri normalden üst sınıra yakın olacak şekilde yüksek saptandı.

Hastalar, hastalık şiddetine göre karşılaştırıldığında; hafif şiddetli hastaların ortalama CRP değeri 1,92 mg/L, orta şiddetli hastaların ortalama CRP değeri 3,63 mg/L, şiddetli hastalığı olanların ise ortalama CRP değeri 8,09 mg/L idi ve hastalık şiddeti ile CRP değeri arasında pozitif korelasyon saptandı ($p=0,015$). Hastalar, hastalık şiddetlerine göre gruplandırılarak biyokimyasal tetkik sonuçlarının ortalama değerleri Tablo 7'de sunulmuştur.

Tablo 7. Psöriazisli hastalarda biyokimyasal parametreler

	Psöriazis Şiddeti			P
	Hafif (n=8)	Orta (n=17)	Şiddetli (n=15)	
	mean ± SD	mean ± SD	mean ± SD	
	(med)	(med)	(med)	
PAŞİ	4.05 ± 0.45 (4.1)	6.94 ± 1.35 (6.7)	17.74 ± 8.74 (16)	0,001
Hastalık süresi	11.88 ± 9.69 (10)	14.49 ± 10.61 (10)	12.40 ± 7.57 (13)	0,861
Sedimentasyon				0,098
	2,75 ± 0,71 (3)	7,52 ± 8,92 (4)	9,69 ± 14,52 (3,3)	
CRP	1,92 ± 1,41 (1,4)	3,63 ± 2,51 (2,6)	8,09 ± 7,99 (4,5)	0,015
Trigliserid				0,279
	134,25 ± 118,88 (82,5)	192,12 ± 160,8 (143)	158,60 ± 152,26 (88)	
HDL	53 ± 12,6 (52,5)	49,65 ± 13,29 (50)	46,73 ± 9,54 (44)	0,545
LDL	154,25 ± 70,29 (114,5)	129,59 ± 38,38 (136)	120,13 ± 54,23 (111)	0,132
Kolesterol	211,75 ± 49,45 (190)	215,53 ± 42,57 (226)	178,60 ± 32,14 (181)	0,021
Üre	24,25 ± 5,50 (23)	26,35 ± 7,55 (24)	24,33 ± 5,01 (25)	0,853
Kreatinin	0,74 ± 0,18 (0,75)	0,80 ± 0,14 (0,81)	3,49 ± 10,38 (0,77)	0,591
AST	21 ± 7,86 (19,5)	21,59 ± 6,03 (20)	22,47 ± 5,67 (22)	0,662
ALT	23,38 ± 14,95 (17)	27,53 ± 16,8 (21)	25,53 ± 14,36 (18)	0,675

Kruskal Wallis Test *Sedimentasyon; mm/saat olarak, CRP; mg/L, Trigliserid, HDL, LDL, Total kolesterol; mg/dL, üre ve kreatinin; mg/dL, AST ve ALT; U/L olarak belirtildi.

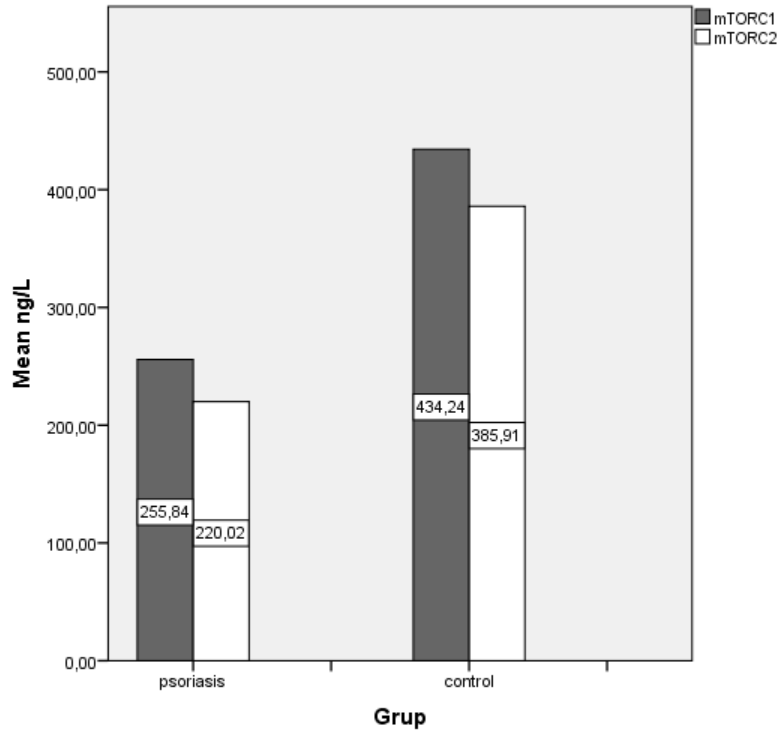
4.2.1 Serum mTORC1 ve mTORC2 Seviyeleri Açısından Grupların Karşılaştırılması

Psöriazisli hastalar ve kontrol grubunun serum mTORC1 ve mTORC2 ortalamaları Tablo 8 ve Şekil 3'te görülmektedir.

Psöriazisli hastaların ortalama serum mTORC1 düzeyi ($255,84 \pm 229,46$ ng/L), kontrollerden ($434,24 \pm 336,94$ ng/L) istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşüktü ($p= 0,001$). Benzer şekilde psöriazisli hastaların ortalama serum mTORC2 düzeyi ($220,02 \pm 225,75$ ng/L), kontrollerden ($385,91 \pm 334,08$ ng/L) düşüktü ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,024$).

Tablo 8. Hasta ve kontrol grubu arasında serum mTORC1 ve mTORC2 düzeylerinin karşılaştırması

	Hasta (n=40)	Kontrol (n=40)	P
mTORC1, ng/L	255.84 ± 229.46	434.24 ± 336.94	0.001*
mTORC2, ng/	220.02 ± 225.7	385.91 ± 334.08	0.024**
Mann Whitney U Test	* $p<0,01$	** $p<0,05$	



Şekil 3. Hasta ve kontrol grubu arasında serum mTORC1 ve mTORC2 düzeyleri

Psöriazisli hastalar, hastalık şiddetine göre incelendiğinde; hafif hastalığı olanların ortalama serum mTORC1 düzeyi 319.65 ± 344.06 ng/L, mTORC2 düzeyi 290.45 ± 349.06 ng/L; orta şiddette hastalığı olanların ortalama serum mTORC1 düzeyi 260.32 ± 219.09 ng/L, mTORC2 düzeyi 220.19 ± 214.75 ng/L; şiddetli hastalığı olanların ise ortalama serum mTORC1 düzeyi 216.73 ± 168.55 ng/L, mTORC2 düzeyi 181.44 ± 154.63 ng/L idi. Hastalık şiddetlendikçe serum mTORC1 ve mTORC2 düzeyleri azalmakla birlikte her üç grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (mTORC1 için $p=0,854$, mTORC2 için $p=0,706$) (Tablo 9).

Tablo 9. Psöriazisli hastalarda, hastalık şiddetine göre mTORC1, mTORC2, PAŞİ ve hastalık süreleri ortalamaları

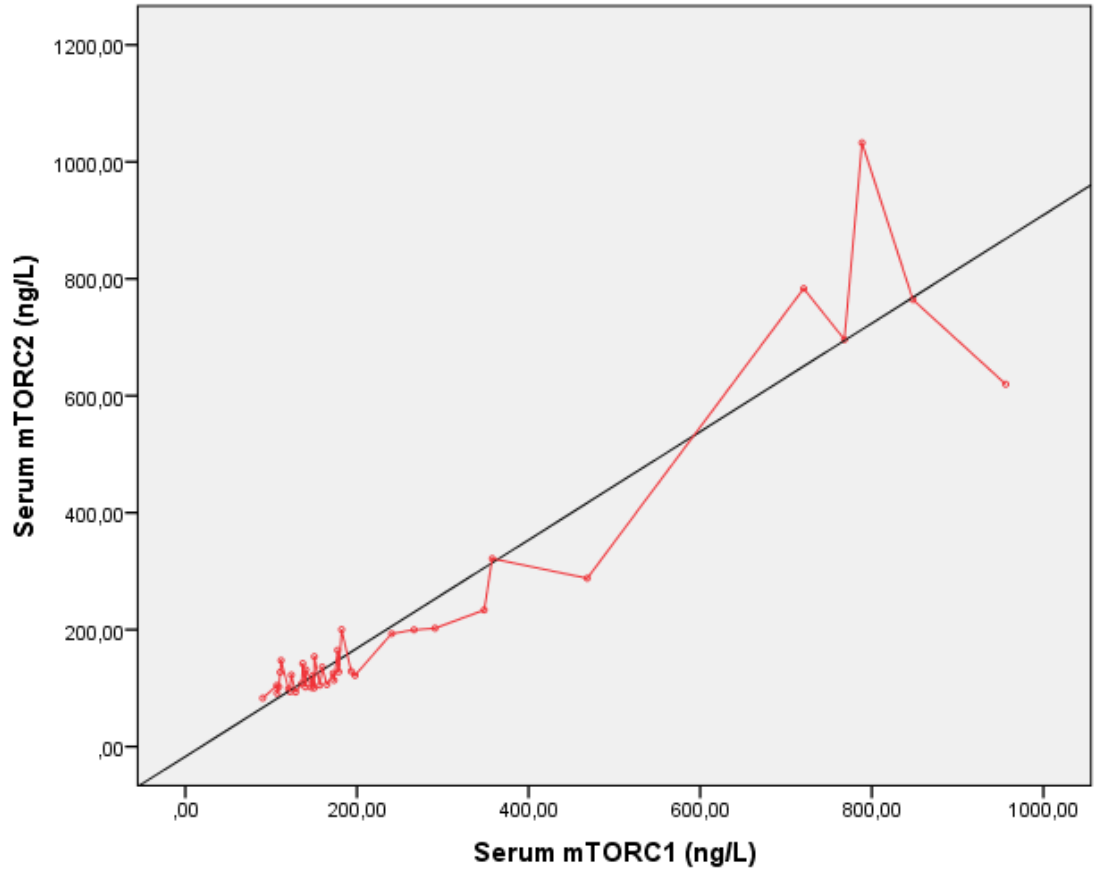
	Psöriazis Şiddeti			p
	Hafif (n=8) mean $\pm$ SD (med)	Orta (n=17) mean $\pm$ SD (med)	Şiddetli (n=15) mean $\pm$ SD (med)	
mTORC1, ng/L	319.65 ± 344.06 (146.5)	260.32 ± 219.09 (164.9)	216.73 ± 168.55 (156.7)	0,854
mTORC2, ng/L	290.45 ± 349.06 (119)	220.19 ± 214.75 (128.5)	181.44 ± 154.63 (127.8)	0,706
PAŞİ	4.05 ± 0.45 (4.1)	6.94 ± 1.35 (6.7)	17.74 ± 8.74 (16)	0,001
Hastalık süresi	11.88 ± 9.69 (10)	14.49 ± 10.61 (10)	12.40 ± 7.57 (13)	0,861

Kruskal Wallis Test

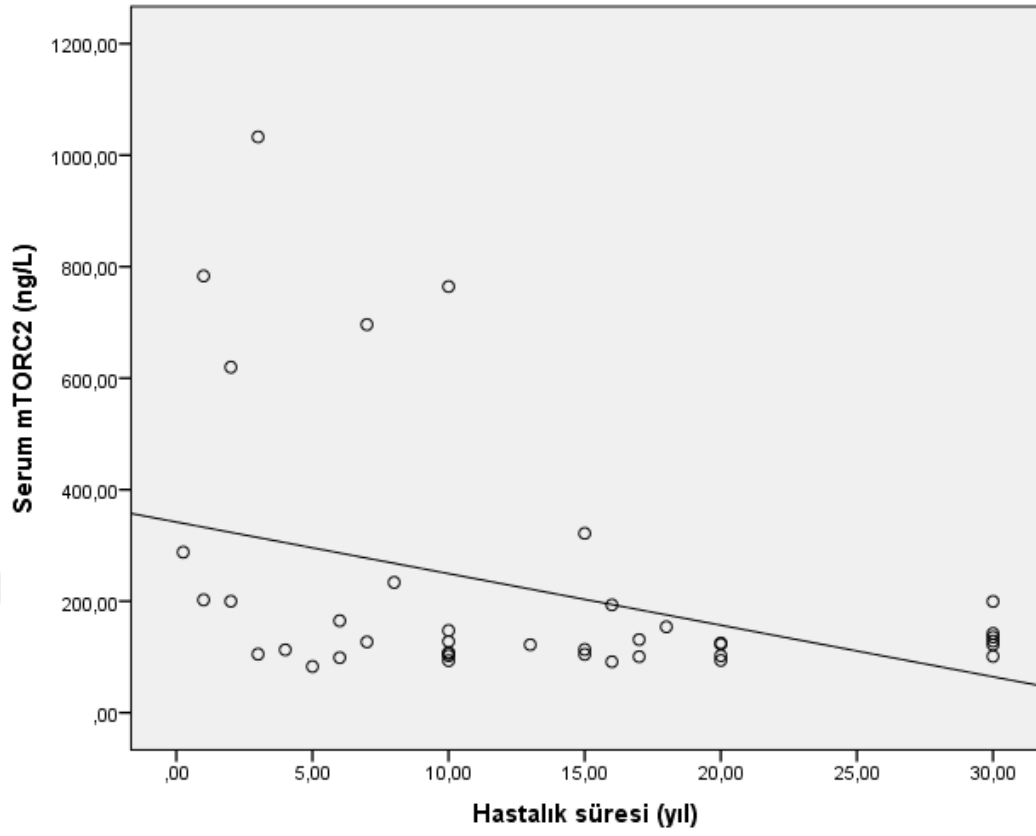
Psöriazisli hastalarda serum mTORC1 ve mTORC2 düzeyleri ile yaş, hastalık süresi, PAŞİ skoru, CRP ve total kolesterol düzeyleri arasındaki korelasyon değerlendirildiğinde serum mTORC1 ve mTORC2 düzeyleri arasında pozitif yönde güçlü bir korelasyon vardı. ($p=0,001$, $r=0,826$) (Şekil 4). Serum mTORC1 ve mTORC2 düzeyleri ile yaş, PAŞİ skorları, CRP ve total kolesterol seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p > 0,05$). Hastalık süresi açısından bakıldığında hem mTORC1 hem de mTORC2 ile negatif yönde bir korelasyon vardı (sırasıyla $p=0,041$, $r= -0,320$; $p= 0,046$, $r= -0,314$) (Tablo 10) (Şekil 5, 6).

Tablo 10. Psöriazisli hastalarda serum mTORC1 ve mTORC2 düzeyleri ile yaş, hastalık süresi, PAŞİ skoru, CRP ve kolesterol seviyeleri arasındaki korelasyon

	mTORC1 (ng/L)		mTORC2 (ng/L)	
	R	P	R	P
Yaş	-0,204	0,202	-0,229	0,149
mTORC1			0,826	0,001
mTORC2	0,826	0,001		
Hastalık süresi	-0,320	0,041	-0,314	0,046
PAŞİ	-0,080	0,621	-0,079	0,622
CRP (mg/L)	-0,004	0,979	0,018	0,910
Total Kolesterol (mg/dL)	-0,03	0,856	-0,031	0,850



Şekil 4. Serum mTORC1 ve mTORC2'nin pozitif korelasyonu ($p=0,001$, $r=0,826$)



Şekil 6. Psöriazisli hastalarda serum mTORC2 seviyesinin hastalık süresi ile negatif korelasyonu ($p=0,046$, $r=-0,314$).

5.TARTIŞMA

Psöriazisin patogenezi halen net anlaşılamamış olup genetik, çevresel ve immün yolların kompleks etkileşimi söz konusudur. Sağlıklı bireylerde epidermisin tabakalanması sırasında keratinositlerin proliferasyonu, migrasyonu ve farklılaşması ile ilgili süreçlerin doğru organizasyonu; hücrelerde anabolik süreçlerin ana kontrolünü sağlayan mTOR yolağı ile ilişkilidir (94). Literatürdeki çalışmalarda psöriazisli hastaların doku örneklerinden immünohistokimyasal yöntemler kullanılarak mTOR yolağının artmış aktivasyonu gösterilmiştir ancak serum mTORC1 ve mTORC2 seviyeleri ile ilgili henüz bir veri mevcut değildir. Bizim çalışmamızda psöriazisli hastaların serum mTORC1 ve mTORC2 seviyelerini araştırmak amacıyla 40 psöriazis hastası ve 40 sağlıklı gönüllüden oluşan toplam 80 katılımcının serum mTORC1 ve mTORC2 düzeyleri incelenmiştir. Kontrol grubu ile kıyaslandığında psöriazisli hastalarda serum mTORC1 ve mTORC2 düzeylerinin anlamlı ölçüde düşük olduğu saptanmıştır.

Psöriazis patogenezinde, bir hücre içi sinyal yolağı olan mTOR'un rolü ile ilgili çalışmaların sayısı giderek artmaktadır. Bir serin/treonin kinaz olan mTOR, hücre içinde mTORC1 ve mTORC2 şeklinde iki multiprotein kompleksinde yer alır ve anabolik süreçleri kapsayan metabolizmanın ana yolağını oluşturur. Deride özellikle homeostatik süreçlerin doğru organizasyonu; epidermiste keratinositlerin proliferasyonu, migrasyonu ve farklılaşması; mTOR sinyaline bağlıdır. İnflamatuvar deri hastalıklarında mTOR yolağı aktivasyonunun değerlendirilmesi amacıyla yapılan çalışmalar, in vitro veya immünohistokimyasal yöntemlerle çalışılmıştır (69). Buerger ve arkadaşlarının 2013 yılında yaptığı bir çalışmada 10 psöriazisli hastanın lezyonlu ve lezyonsuz deri biyopsi örnekleri ile 3 sağlıklı gönüllünün deri biyopsi örneği immünohistokimyasal ve Western-Blot tekniği ile incelenmiş ve psöriazisli hastaların lezyonel deri biyopsi örneklerinde; bazal tabakada belirgin olmak üzere epidermisin tüm katlarında mTOR aktivasyonunun arttığını, subrabazal alanlarda ise mTORC1 substratı olan S6K ve 4EBP1 ile boyanmanın arttığını görmüşlerdir Aynı çalışmada, psöriazisli hastaların hem lezyonlu hem lezyonsuz derisinde fosforile-mTOR ile boyanmanın arttığı, sağlıklı kontrollerden alınan normal deri örneklerinde

ise fosforile-mTOR ile boyanmanın olmadığı veya proliferen olan bazal tabakada bir miktar olduğu görülmüştür (89). Ayrıca hem insanlar hem de fare modelleri ile yapılan diğer çalışmalarda; mTOR aktivasyonunun, psöriaziste keratinositler dışında patogeneizde rol alan diğer hücre tiplerinde de arttığı gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada; psöriazisli hastaların periferik kan mononükleer hücrelerinde mTORC1 ve mTORC2 aktivasyonunu sağlayan PI3K/Akt yolak aktivasyonun sağlıklı kontrollere kıyasla arttığı saptanmıştır (96). Psöriaziste artan proinflamatuvar sitokinler, keratinosit membranlarında bulunan tirozin kinaz reseptörleri ile etkileşerek PI3K/Akt/mTOR yolağının aktivasyonuna neden olmaktadır. IL-22 ile artan keratinosit proliferasyonunun mTOR yolak aktivasyonu ile gerçekleştiği gözlenmiştir (59,90). Cao ve arkadaşları ise, 2008 yılında plazmositoid dendritik hücreler üzerinde yaptıkları çalışmada, plazmasitoid dendritik hücrelerin proliferasyonu ve fonksiyonu için mTOR yolağının aktivasyonunun gerektiğini ve mTOR inhibisyonu durumunda, TLR9 ile tetiklenen IFN-alfa üretiminin yetersiz kaldığını bulmuşlardır (99). Ayrıca, mTORC1 aktivasyonu CD4⁺ T hücrelerin Th1 ve Th17 yönünde farklılaşmasını uyarmaktadır. mTORC1 sinyal yokluğu olan T hücrelerin in vivo ve in vitro olarak Th1 ve Th17 ilişkili immün cevapları oluşturmada yetersiz kaldığı saptanmıştır. Aynı çalışmada T hücrelerden mTORC2 sinyali silindiği zaman Th2 yanıtının yetersiz olduğu bulunmuştur (103). Kuwabara ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ise PI3K/Akt yolağının dendritik hücrelerden CCR7 ilişkili IL-23 üretiminde kritik rol oynadığını ve immünohistokimyasal incelemelerde, CCR7 eksprese eden dendritik hücrelerin psöriatik deride bulunduğunu ancak sağlıklı deride bulunmadığını ortaya çıkarmıştır (100,104). Özetlenecek olursa; psöriaziste artan mTOR yolak aktivasyonu, hem keratinositlerin kontrolsüz proliferasyonunda hem de doğal ve kazanılmış immün yolaklardaki dengesizliklerde önemli rol oynamaktadır. mTOR yolak aktivasyonunun psöriazis patogeneizindeki önemini araştırmak amacıyla yaptığımız çalışmamızda hem serum mTORC1 hem serum mTORC2 düzeyleri, hasta grubu ile karşılaştırıldığında kontrol grubunda önemli ölçüde daha yüksek saptanmıştır ve her iki değer için de hasta ve kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Çalışmamızda psöriazis hastalık şiddeti ile serum mTORC1 ve mTORC2 seviyeleri arasında ilişki olup olmadığını saptamak amacıyla hasta grubu kendi içinde PAŞİ skorlarına göre hafif, orta ve şiddetli olarak 3 alt gruba ayrılmıştır (105). Toplam 40 hastanın 8'i hafif, 17'si orta, 15'i şiddetli psöriazise sahip olarak değerlendirilmiştir. Gruplar kendi içinde karşılaştırıldığında en düşük ortalama serum mTORC1 ve mTORC2 düzeyleri şiddetli hastalık grubunda bulunurken en yüksek değerler ise hafif hastalık grubunda bulunmuştur ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. Bunun nedeninin, psöriazisli hastalarda verilerin dağılımındaki varyasyonun geniş olmasından ve hafif psöriazisli olguların sayısının az oluşundan kaynaklandığını düşünmekteyiz. Literatürde mTOR yolak aktivasyonu ile psöriazis hastalık şiddeti arasındaki ilişkiyi saptamaya yönelik bir çalışma bulunmamaktadır ancak psöriazis tedavisinde mTOR inhibitörlerinin kullanımıyla PAŞİ'de iyileşme olduğu gösterilmiştir (106,107) Reitamo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 150 psöriazisli hastada sistemik sirolimus (rapamisin) tedavisinin etkinliği araştırılmış ve sirolimus 3 mg/m/gün ile birlikte subterapötik dozda siklosporin 1,25 mg/kg/gün verilmiş ve 8 hafta sonunda PAŞİ'de %63,7 oranında azalma saptanmıştır. Bu iyileşme, terapötik dozda siklosporin 5 mg/kg/gün uygulanmasıyla benzer bulunmuş olup; yazarlar, şiddetli psöriaziste sirolimusun subterapötik dozda siklosporinle birlikte uygulanmasının her iki ilaçla da ilişkili toksisiteleri azaltabileceğini belirtmiştir (106). Ormerod ve arkadaşları ise, kronik plak psöriazisi olan 24 hastada topikal rapamisin uygulanmasıyla lezyonlarda klinik olarak belirgin iyileşme olduğunu göstermiştir (107). mTORC2 kompleksi rapamisine duyarlı değildir ancak uzun süreli sirolimus tedavisiyle bazı hücre tiplerinde inhibisyona uğradığı gösterilmiştir. Her iki mTOR kompleksini de etkin bir şekilde inhibe edebilen ajanların, psöriazis tedavisinde daha etkin olabileceği düşünülmektedir (58). Chamcheu ve arkadaşlarının 2017 yılında yaptıkları çalışmada, antioksidan bir bitki pigmenti olan delfinidin adlı molekülün PI3K/Akt/mTOR yolaklarını etkin bir şekilde inhibe ederek imikimod ile indüklenmiş psöriazisli fare modellerinde, psöriazis lezyonlarında iyileşme sağlayabileceğini göstermişlerdir (108). Roy ve arkadaşları tarafından 2023 yılında yapılan bir çalışmada ise, S6K ve mTOR'a kovalent olarak bağlanarak inhibe eden ve PI3K/Akt/mTOR yolak aktivasyonunu azaltan fisetin adlı antioksidan ve antiproliferatif etkili bir diyet polifenolünün psöriazisteki etkisi hem

in vitro hem in vivo şekilde araştırılmıştır. Bu çalışmada fisetin, fare modellerinde imikimod ile indüklenmiş psöriazis lezyonlarında belirgin iyileşme sağladığı, epidermal hiperplaziyi azalttığı, keratinositlerin farklılaşmasını tetiklediği ve lezyonlardaki lenfosit infiltrasyonunu azalttığı saptanmıştır. Ayrıca fisetin tedavisi ile p-Akt, p-mTOR ve p-S6K proteinlerinin azaldığı ve fisetin direk olarak mTORC1 ve mTORC2 komponentlerinin transkripsiyonunu modüle ettiği gösterilmiştir. Yazarlar; psöriazisteki bu in vitro ve in vivo inflamatuvar yanıtların fisetin kaynaklı iyileşmesinin mTOR merkezli sinyal inhibisyonu ile ilişkili olduğunu belirtmiştir. (109). Bizim çalışmamızda da psöriazisli hastalarda serum mTORC1 ve serum mTORC2 düzeyleri arasında—pozitif bir korelasyon vardı, bu ilişki psöriazis patogenezinde hem mTORC1 hem mTORC2 kompleksinin önemli rol aldığını desteklemektedir.

Çalışmamızda, hasta grubunun biyokimyasal parametreleri incelendiğinde; hastaların ortalama serum CRP değerleri ile hastalık şiddeti arasında pozitif korelasyon saptanmış ancak hastaların serum CRP değerleri ile serum mTORC1 ve mTORC2 düzeyleri arasında bir korelasyon saptanmamıştır. Ayrıca hafif, orta ve şiddetli olarak gruplandırılan hastaların ortalama serum kolesterol düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmasına rağmen hastaların serum mTORC1 ve mTORC2 düzeyleri ile serum kolesterol düzeyleri arasında pozitif veya negatif bir korelasyon saptanmamıştır. Psöriazisli hastalarda hem serum mTORC1 hem de mTORC2 düzeyleri ile hastalık süresi arasında negatif korelasyon saptanmış ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur, hastalık süresi arttıkça serum mTORC1 ve mTORC2 seviyelerinin azaldığı gösterilmiştir. Hastalığın aktif ve hastalık süresinin uzun olduğu kişilerde serum mTORC1 ve mTORC2'nin daha düşük olması kronik sürecin bir belirleyicisi olduğunu düşündürmektedir.

Bizim çalışmamızda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hasta grubunda serum mTORC1 ve mTORC2 düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha düşük saptanmış, hastalık süresi ile hastaların serum mTORC1 ve serum mTORC2 düzeyleri arasında negatif korelasyon bulunmuş ve istatistiksel olarak anlamlı olmasa da hastalık şiddeti arttıkça serum mTORC1 ve mTORC2 düzeylerinin azaldığı saptanmıştır. Bu verilerin tümü göz önünde bulundurulduğunda; mTORC1 ve mTORC2 multiprotein komplekslerinin hücre içinde aktif moleküller olması ve

serumda mTORC1 ve mTORC2 düzeylerinin sağlıklı bireylere kıyasla düşük bulunmaları, araştırılan hastalık patogenezinde mTOR yolağının hücre içinde artmış aktivasyonlarının göstergesi olabileceğini düşündürmektedir. Literatürde psöriazisli hastaların serumlarında mTOR seviyeleri ile ilgili bir çalışma bulunmamakla birlikte farklı hastalıklarda yapılmış çalışmalar mevcuttur. Cheng ve arkadaşları tarafından 2019 yılında yapılan bir çalışmada; sepsis ilişkili myokardiyal disfonksiyonda (SIMD) mTOR yolak aktivasyonunun rolünü araştırmak amacıyla en az 48 saat boyunca yoğun bakım ünitesinde sepsis nedeniyle yatışı olan hastaların serumlarından ELİSA yöntemiyle mTOR seviyeleri ve mTORC1 substratı olan PS6K (fosforile ribozom S6 protein kinaz) seviyeleri çalışılmıştır. Hastalar SIMD olanlar ve SIMD olmayanlar şeklinde gruplandırılmış ve 36'sı SIMD, 52'si SIMD olmayan grupta yer alarak toplam 88 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. SIMD olan grupta serum mTOR seviyesi, SIMD olmayan gruptan daha düşük saptanmış ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamışken, mTORC1 substratı olan PS6K seviyesi SIMD olan grupta daha yüksek saptanmış ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Yazarlar bu sonuçları, serumda ELİSA yöntemiyle total mTOR seviyesinin ölçülmesiyle ve mTOR'un esas aktif halinin hücre içinde fosforile formda olmasıyla ilişkilendirmiştir. SIMD ile ilgili yapılan hayvan deneylerinde mTOR aktivasyonu gösterilmiş olup, yazarlar serumda düşük mTOR seviyelerinin sebebinin açığa çıkarılması için daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu vurgulamıştır (110). Literatürdeki bu veriler, bizim çalışmamızın sonuçlarıyla paralellik göstermekte olup, hücre içinde mTOR aktivasyonunun arttığı durumlarda; serumda mTOR, mTORC1 ve mTORC2 seviyelerinin azalması bu durumu açıklayabilir. Bu konunun net bir şekilde aydınlatılması için mTOR yolağının iki ana kompleksi olan mTORC1 ve mTORC2 aktivasyonunun doku ve serumdan karşılaştırmalı çalışmalarına ihtiyaç vardır.

6.SONUÇLAR

- Psöriazisli hastaların serum mTORC1 ve mTORC2 seviyeleri, sağlıklı bireylerin serum mTORC1 ve mTORC2 düzeylerinden daha düşük saptanmıştır, bu durum mTOR yolağına ait olan mTORC1 ve mTORC2 komplekslerinin hücre içinde aktif moleküller olmasıyla açıklanabilir.
- Psöriazis hastalık şiddeti arttıkça serum mTORC1 ve mTORC2 düzeyleri azalmıştır ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır, serum mTORC1 ve mTORC2 düzeyleri ile PAŞİ korelasyonu arasındaki ilişkinin net aydınlatılması için daha fazla hasta grubunu içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.
- Psöriazis hastalık süresi ile serum mTORC1 ve mTORC2 düzeyleri arasında negatif korelasyon saptanmıştır, bu durum psöriaziste hastalık süresinin artmasıyla inflamatuvar sürecin uzaması ve artan inflamatuvar yükün hücre içinde mTOR yolak aktivasyonunu artırması ile açıklanabilir.
- Hasta grubunda serum mTORC1 ve serum mTORC2 düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanmış olup, bu sonuç psöriazis patogenezinde hem mTORC1 hem mTORC2 kompleksinin önemli rol aldığını desteklemektedir.
- Çalışmamız; psöriazisli hastaların serumlarında mTORC1 ve mTORC2 seviyelerinin incelendiği ilk çalışma özelliğini taşımakta olup, literatürde benzer bir çalışma bulunmamaktadır. Hasta grubunun serum mTORC1 ve mTORC2 düzeyinin sağlıklı bireylerden daha düşük saptanması; bu moleküllerin hücre içinde artmış aktivasyonunun bir göstergesi olabileceğini düşündürmektedir. Psöriazis hastalarının serumlarından mTORC1 ve mTORC2 araştırılan ilk çalışma olması nedeniyle, bu konunun daha net aydınlatılması için mTOR yolağının aktivitesinin doku ve serumdan karşılaştırmalı çalışmalarına ihtiyaç vardır.
- mTORC1 ve mTORC2'yi hedefleyen ilaçlar, psöriaziste yeni bir adjuvan tedavi yaklaşımı olabilir.

7.KAYNAKLAR

1. Gelfand JM, Weinstein R, Porter SB, Neimann AL, Berlin JA, Margolis DJ. Prevalence and Treatment of Psoriasis in the United Kingdom. *Arch Dermatol*. 2005 Dec 1;141(12).
2. Yang YW, Keller JJ, Lin HC. Medical comorbidity associated with psoriasis in adults: a population-based study. *British Journal of Dermatology*. 2011 Nov 1;165(5):1037–43.
3. Huang T, Lin X, Meng X, Lin M. Phosphoinositide-3 kinase/protein kinase-B/mammalian target of rapamycin pathway in psoriasis pathogenesis. A potential therapeutic target? Vol. 94, *Acta Dermato-Venereologica*. 2014.
4. Korman NJ. Management of psoriasis as a systemic disease: what is the evidence? *British Journal of Dermatology*. 2020 Apr 15;182(4):840–8.
5. Lepra vulgaris. History of Psoriasis. *Journal of the Turkish Academy of Dermatology*. 2014;3–4.
6. Michalek IM, Loring B, John SM. A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis. Vol. 31, *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2017.
7. Paller AS, Singh R, Cloutier M, Gauthier-Loiselle M, Emond B, Guérin A, et al. Prevalence of psoriasis in children and adolescents in the United States: A claims-based analysis. *Journal of Drugs in Dermatology*. 2018;17(2).
8. Parisi R, Symmons DPM, Griffiths CEM, Ashcroft DM. Global Epidemiology of Psoriasis: A Systematic Review of Incidence and Prevalence on behalf of the Identification and Management of Psoriasis and Associated Comorbidity (IMPACT) project team. *Journal of Investigative Dermatology*. 2013;133.
9. Tsai TF, Wang TS, Hung ST, Tsai PIC, Schenkel B, Zhang M, et al. Epidemiology and comorbidities of psoriasis patients in a national database in Taiwan. *J Dermatol Sci*. 2011;63(1).
10. Nair RP, Stuart PE, Nistor I, Hiremagalore R, Chia NVC, Jenisch S, et al. Sequence and haplotype analysis supports HLA-C as the psoriasis susceptibility 1 gene. *Am J Hum Genet*. 2006;78(5).
11. Tsoi LC, Stuart PE, Tian C, Gudjonsson JE, Das S, Zawistowski M, et al. Large scale meta-analysis characterizes genetic architecture for common psoriasis associated variants. *Nat Commun*. 2017;8.
12. Liu Y, Helms C, Liao W, Zaba LC, Duan S, Gardner J, et al. A genome-wide association study of psoriasis and psoriatic arthritis identifies new disease loci. *PLoS Genet*. 2008;4(4).

13. Andressen C, Henseler T. [Inheritance of psoriasis. Analysis of 2035 family histories]. *Hautarzt*. 1982 Apr;33(4):214–7.
14. Grijbovski AM, Olsen AO, Magnus P, Harris JR. Psoriasis in Norwegian twins: Contribution of genetic and environmental effects. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2007;21(10).
15. Mahil SK, Capon F, Barker JN. Genetics of Psoriasis. *Dermatol Clin*. 2015 Jan;33(1):1–11.
16. Ogawa K, Okada Y. The current landscape of psoriasis genetics in 2020. Vol. 99, *Journal of Dermatological Science*. 2020.
17. Singh S, Pradhan D, Puri P, Ramesh V, Aggarwal S, Nayek A, et al. Genomic alterations driving psoriasis pathogenesis. *Gene*. 2019 Jan;683:61–71.
18. Dand N, Mahil S, Capon F, Smith C, Simpson M, Barker J. Psoriasis and Genetics. *Acta Dermato Venereologica*. 2020;100(3):55–65.
19. Van Nuffel E, Schmitt A, Afonina IS, Schulze-Osthoff K, Beyaert R, Hailfinger S. CARD14-Mediated Activation of Paracaspase MALT1 in Keratinocytes: Implications for Psoriasis. Vol. 137, *Journal of Investigative Dermatology*. 2017.
20. Jordan CT, Cao L, Roberson EDO, Pierson KC, Yang CF, Joyce CE, et al. PSORS2 is due to mutations in CARD14. *Am J Hum Genet*. 2012;90(5).
21. Mellett M, Meier B, Mohanan D, Schairer R, Cheng P, Satoh TK, et al. CARD14 Gain-of-Function Mutation Alone Is Sufficient to Drive IL-23/IL-17–Mediated Psoriasiform Skin Inflammation In Vivo. *Journal of Investigative Dermatology*. 2018;138(9).
22. Coto-Segura P, González-Fernández D, Batalla A, Gómez J, González-Lara L, Queiro R, et al. Common and rare CARD14 gene variants affect the antitumour necrosis factor response among patients with psoriasis. *British Journal of Dermatology*. 2016;175(1).
23. Krueger JG, Bowcock A. Psoriasis pathophysiology: Current concepts of pathogenesis. In: *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2005.
24. Mabuchi T, Hwang ST. ACKR2: Nature’s Decoy Receptor Lures Unsuspecting Chemokines in Psoriasis. *Journal of Investigative Dermatology*. 2017 Jan;137(1):7–11.
25. Fuentes-Duculan J, Bonifacio KM, Hawkes JE, Kunjraiva N, Cueto I, Li X, et al. Autoantigens ADAMTSL5 and LL37 are significantly upregulated in active Psoriasis and localized with keratinocytes, dendritic cells and other leukocytes. *Exp Dermatol*. 2017 Nov;26(11):1075–82.

26. Roszkiewicz M, Dopytalska K, Szymańska E, Jakimiuk A, Walecka I. Environmental risk factors and epigenetic alternations in psoriasis. Vol. 27, *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*. 2020.
27. Zeng J, Luo S, Huang Y, Lu Q. Critical role of environmental factors in the pathogenesis of psoriasis. Vol. 44, *Journal of Dermatology*. 2017.
28. Hölsken S, Krefting F, Schedlowski M, Sondermann W. Common Fundamentals of Psoriasis and Depression. Vol. 101, *Acta Dermato-Venereologica*. 2021.
29. Koo J, Marangell LB, Nakamura M, Armstrong A, Jeon C, Bhutani T, et al. Depression and suicidality in psoriasis: review of the literature including the cytokine theory of depression. Vol. 31, *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2017.
30. Patel N, Nadkarni A, Cardwell LA, Vera N, Frey C, Patel N, et al. Psoriasis, Depression, and Inflammatory Overlap: A Review. *Am J Clin Dermatol*. 2017;18(5).
31. Raison CL, Rutherford RE, Woolwine BJ, Shuo C, Schettler P, Drake DF, et al. A randomized controlled trial of the tumor necrosis factor antagonist infliximab for treatment-resistant depression: The role of baseline inflammatory biomarkers. *Arch Gen Psychiatry*. 2013;70(1).
32. Menter A, Augustin M, Signorovitch J, Yu AP, Wu EQ, Gupta SR, et al. The effect of adalimumab on reducing depression symptoms in patients with moderate to severe psoriasis: A randomized clinical trial. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62(5).
33. Zafiriou E, Daponte AI, Siokas V, Tsigalou C, Dardiotis E, Bogdanos DP. Depression and Obesity in Patients With Psoriasis and Psoriatic Arthritis: Is IL-17-Mediated Immune Dysregulation the Connecting Link? Vol. 12, *Frontiers in Immunology*. 2021.
34. Cheuk S, Wikén M, Blomqvist L, Nylén S, Talme T, Ståhle M, et al. Epidermal Th22 and Tc17 Cells Form a Localized Disease Memory in Clinically Healed Psoriasis. *The Journal of Immunology*. 2014;192(7).
35. Zhang LJ. Type1 interferons potential initiating factors linking skin wounds with psoriasis pathogenesis. Vol. 10, *Frontiers in Immunology*. 2019.
36. Hernandez M, Simms-Cendan J, Zendell K. Guttate Psoriasis Following Streptococcal Vulvovaginitis in a Five-year-old Girl. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2015;28(5).
37. Herbst RA, Hoch O, Kapp A, Weiss J. Guttate psoriasis triggered by perianal streptococcal dermatitis in a four-year-old boy. *J Am Acad Dermatol*. 2000;42(5 II).
38. Thorleifsdottir RH, Eysteinsdottir JH, Olafsson JH, Sigurdsson MI, Johnston A, Valdimarsson H, et al. Throat infections are associated with exacerbation in a substantial proportion of patients with chronic plaque psoriasis. *Acta Derm Venereol*. 2016;96(6).

39. Mallon E, Bunker CB. HIV-associated psoriasis. *AIDS Patient Care STDS*. 2000;14(5).
40. Fife DJ, Waller JM, Jeffes EW, Koo JYM. Unraveling the paradoxes of HIV-associated psoriasis: a review of T-cell subsets and cytokine profiles. *Dermatol Online J*. 2007 May 1;13(2):4.
41. Fry L, Baker BS. Triggering psoriasis: the role of infections and medications. *Clin Dermatol*. 2007;25(6).
42. Munera-Campos M, Ballesca F, Carrascosa JM. Paradoxical Reactions to Biologic Therapy in Psoriasis: A Review of the Literature. Vol. 109, *Actas Dermo-Sifiliograficas*. 2018.
43. Jensen P, Skov L. Psoriasis and Obesity. *Dermatology*. 2016;232(6):633–9.
44. Lee EJ, Han K Do, Han JH, Lee JH. Smoking and risk of psoriasis: A nationwide cohort study. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77(3).
45. Brenaut E, Horreau C, Pouplard C, Barnetche T, Paul C, Richard MA, et al. Alcohol consumption and psoriasis: A systematic literature review. Vol. 27, *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2013.
46. Harden JL, Krueger JG, Bowcock AM. The immunogenetics of Psoriasis: A comprehensive review. Vol. 64, *Journal of Autoimmunity*. 2015.
47. Rendon A, Schäkel K. Psoriasis pathogenesis and treatment. Vol. 20, *International Journal of Molecular Sciences*. 2019.
48. Grän F, Kerstan A, Serfling E, Goebeler M, Muhammad K. Current Developments in the Immunology of Psoriasis. *Yale J Biol Med*. 2020 Mar;93(1):97–110.
49. Morizane S, Gallo RL. Antimicrobial peptides in the pathogenesis of psoriasis. *Journal of Dermatology*. 2012;39(3).
50. Morizane S, Yamasaki K, Mühleisen B, Kotol PF, Murakami M, Aoyama Y, et al. Cathelicidin antimicrobial peptide LL-37 in psoriasis enables keratinocyte reactivity against TLR9 ligands. *Journal of Investigative Dermatology*. 2012;132(1).
51. Nestle FO, Conrad C, Tun-Kyi A, Homey B, Gombert M, Boyman O, et al. Plasmacytoid predendritic cells initiate psoriasis through interferon- α production. *Journal of Experimental Medicine*. 2005;202(1).
52. Piskin G, Sylva-Steenland RMR, Bos JD, Teunissen MBM. In Vitro and In Situ Expression of IL-23 by Keratinocytes in Healthy Skin and Psoriasis Lesions: Enhanced Expression in Psoriatic Skin. *The Journal of Immunology*. 2006;176(3).

53. Gaffen SL, Jain R, Garg A V., Cua DJ. The IL-23-IL-17 immune axis: From mechanisms to therapeutic testing. Vol. 14, *Nature Reviews Immunology*. 2014.
54. Aggarwal S, Ghilardi N, Xie MH, De Sauvage FJ, Gurney AL. Interleukin-23 promotes a distinct CD4 T cell activation state characterized by the production of interleukin-17. *Journal of Biological Chemistry*. 2003;278(3).
55. Speeckaert R, Lambert J, Grine L, Van Gele M, De Schepper S, van Geel N. The many faces of interleukin-17 in inflammatory skin diseases. Vol. 175, *British Journal of Dermatology*. 2016.
56. Veldhoen M. Interleukin 17 is a chief orchestrator of immunity. Vol. 18, *Nature Immunology*. 2017.
57. Gaffen SL. Structure and signalling in the IL-17 receptor family. Vol. 9, *Nature Reviews Immunology*. 2009.
58. Buerger C. Epidermal mTORC1 signaling contributes to the pathogenesis of psoriasis and could serve as a therapeutic target. *Front Immunol*. 2018;9(NOV).
59. Mitra A, Raychaudhuri SK, Raychaudhuri SP. IL-22 induced cell proliferation is regulated by PI3K/Akt/mTOR signaling cascade. *Cytokine*. 2012;60(1).
60. Johnston A, Xing X, Wolterink L, Barnes DH, Yin ZQ, Reingold L, et al. IL-1 and IL-36 are dominant cytokines in generalized pustular psoriasis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2017;140(1).
61. Johnston A, Gudjonsson JE, Sigmundsdottir H, Love TJ, Valdimarsson H. Peripheral blood T cell responses to keratin peptides that share sequences with streptococcal M proteins are largely restricted to skin-homing CD8 + T cells. *Clin Exp Immunol*. 2004;138(1).
62. Armstrong AW, Read C. Pathophysiology, Clinical Presentation, and Treatment of Psoriasis: A Review. Vol. 323, *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2020.
63. Ko HC, Jwa SW, Song M, Kim MB, Kwon KS. Clinical course of guttate psoriasis: Long-term follow-up study. *Journal of Dermatology*. 2010;37(10).
64. Bachelez H. Pustular psoriasis and related pustular skin diseases. Vol. 178, *British Journal of Dermatology*. 2018.
65. De R, Mignogna C. The histopathology of psoriasis. *Reumatismo*. 2007;59(SUPPL. 1).
66. Ferreli C, Pinna AL, Pilloni L, Tomasini CF, Rongioletti F. Histopathological aspects of psoriasis and its uncommon variants. Vol. 153, *Giornale Italiano di Dermatologia e Venereologia*. 2018.

67. Strober B, Ryan C, van de Kerkhof P, van der Walt J, Kimball AB, Barker J, et al. Recategorization of psoriasis severity: Delphi consensus from the International Psoriasis Council. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(1).
68. Szwed A, Kim E, Jacinto E. REGULATION AND METABOLIC FUNCTIONS OF mTORC1 AND mTORC2. Vol. 101, *Physiological Reviews*. 2021.
69. Karagianni F, Pavlidis A, Malakou LS, Piperi C, Papadavid E. Predominant Role of mTOR Signaling in Skin Diseases with Therapeutic Potential. Vol. 23, *International Journal of Molecular Sciences*. 2022.
70. Wang J, Cui B, Chen Z, Ding X. The regulation of skin homeostasis, repair and the pathogenesis of skin diseases by spatiotemporal activation of epidermal mTOR signaling. *Front Cell Dev Biol*. 2022 Jul 22;10.
71. Perl A. Activation of mTOR (mechanistic target of rapamycin) in rheumatic diseases. Vol. 12, *Nature Reviews Rheumatology*. 2016.
72. Gümüş ZZ, Soypaçacı Z, Akar S. mTOR pathway and its role in rheumatologic diseases. *Ulusal Romatoloji Dergisi*. 2019;11(2).
73. Guertin DA, Stevens DM, Thoreen CC, Burds AA, Kalaany NY, Moffat J, et al. Ablation in Mice of the mTORC Components raptor, rictor, or mLST8 Reveals that mTORC2 Is Required for Signaling to Akt-FOXO and PKC α , but Not S6K1. *Dev Cell*. 2006;11(6).
74. Peterson TR, Laplante M, Thoreen CC, Sancak Y, Kang SA, Kuehl WM, et al. DEPTOR Is an mTOR Inhibitor Frequently Overexpressed in Multiple Myeloma Cells and Required for Their Survival. *Cell*. 2009;137(5).
75. Sancak Y, Thoreen CC, Peterson TR, Lindquist RA, Kang SA, Spooner E, et al. PRAS40 Is an Insulin-Regulated Inhibitor of the mTORC1 Protein Kinase. *Mol Cell*. 2007;25(6).
76. Kim J, Guan KL. Amino acid signaling in TOR Activation. *Annu Rev Biochem*. 2011;80.
77. Wolfson RL, Sabatini DM. The Dawn of the Age of Amino Acid Sensors for the mTORC1 Pathway. Vol. 26, *Cell Metabolism*. 2017.
78. Manning BD, Tee AR, Logsdon MN, Blenis J, Cantley LC. Identification of the tuberous sclerosis complex-2 tumor suppressor gene product tuberlin as a target of the phosphoinositide 3-kinase/Akt pathway. *Mol Cell*. 2002;10(1).
79. Potter CJ, Pedraza LG, Xu T. Akt regulates growth by directly phosphorylating Tsc2. *Nat Cell Biol*. 2002;4(9).

80. Ma L, Chen Z, Erdjument-Bromage H, Tempst P, Pandolfi PP. Phosphorylation and functional inactivation of TSC2 by Erk: Implications for tuberous sclerosis and cancer pathogenesis. *Cell*. 2005;121(2).
81. Gwinn DM, Shackelford DB, Egan DF, Mihaylova MM, Mery A, Vasquez DS, et al. AMPK Phosphorylation of Raptor Mediates a Metabolic Checkpoint. *Mol Cell*. 2008;30(2).
82. Hannan KM, Brandenburger Y, Jenkins A, Sharkey K, Cavanaugh A, Rothblum L, et al. mTOR-Dependent Regulation of Ribosomal Gene Transcription Requires S6K1 and Is Mediated by Phosphorylation of the Carboxy-Terminal Activation Domain of the Nucleolar Transcription Factor UBF†. *Mol Cell Biol*. 2003;23(23).
83. Pearce EL, Walsh MC, Cejas PJ, Harms GM, Shen H, Wang LS, et al. Enhancing CD8 T-cell memory by modulating fatty acid metabolism. *Nature*. 2009;460(7251).
84. Larsson C. Protein kinase C and the regulation of the actin cytoskeleton. Vol. 18, *Cellular Signalling*. 2006.
85. Thomson AW, Turnquist HR, Raimondi G. Immunoregulatory functions of mTOR inhibition. Vol. 9, *Nature Reviews Immunology*. 2009.
86. Ding X, Bloch W, Iden S, Rüegg MA, Hall MN, Leptin M, et al. mTORC1 and mTORC2 regulate skin morphogenesis and epidermal barrier formation. *Nat Commun*. 2016;7.
87. Wang J, Cui B, Chen Z, Ding X. The regulation of skin homeostasis, repair and the pathogenesis of skin diseases by spatiotemporal activation of epidermal mTOR signaling. *Front Cell Dev Biol*. 2022;10:950973.
88. Ding X, Willenborg S, Bloch W, Wickström SA, Wagle P, Brodesser S, et al. Epidermal mammalian target of rapamycin complex 2 controls lipid synthesis and filaggrin processing in epidermal barrier formation. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2020;145(1).
89. Buerger C, Malisiewicz B, Eiser A, Hardt K, Boehncke WH. Mammalian target of rapamycin and its downstream signalling components are activated in psoriatic skin. *British Journal of Dermatology*. 2013 Jul;169(1):156–9.
90. Buerger C, Shirsath N, Lang V, Berard A, Diehl S, Kaufmann R, et al. Inflammation dependent mTORC1 signaling interferes with the switch from keratinocyte proliferation to differentiation. *PLoS One*. 2017;12(7).
91. Ferreri A, Lang V, Kaufmann R, Buerger C. mTORC1 Activity in Psoriatic Lesions Is Mediated by Aberrant Regulation through the Tuberous Sclerosis Complex. *Cells*. 2022 Sep 13;11(18):2847.

92. Raychaudhuri SK, Raychaudhuri SP. mTOR signaling cascade in psoriatic disease: Double kinase mTOR inhibitor a novel therapeutic target. *Indian J Dermatol.* 2014;59(1).
93. Yu J, Zhao Q, Wang X, Zhou H, Hu J, Gu L, et al. Pathogenesis, multi-omics research, and clinical treatment of psoriasis. *J Autoimmun.* 2022 Dec;133:102916.
94. Wang J, Cui B, Chen Z, Ding X. The regulation of skin homeostasis, repair and the pathogenesis of skin diseases by spatiotemporal activation of epidermal mTOR signaling. *Front Cell Dev Biol.* 2022 Jul 22;10.
95. Akinduro O, Sully K, Patel A, Robinson DJ, Chikh A, McPhail G, et al. Constitutive Autophagy and Nucleophagy during Epidermal Differentiation. *Journal of Investigative Dermatology.* 2016;136(7).
96. Ochaion A, Bar-Yehuda S, Cohen S, Barer F, Patoka R, Amital H, et al. The anti-inflammatory target A3 adenosine receptor is over-expressed in rheumatoid arthritis, psoriasis and Crohn's disease. *Cell Immunol.* 2009;258(2):115–22.
97. Yan K, Xu W, Huang Y, Zhang Z, Huang Q, Xin KZ, et al. Methotrexate restores the function of peripheral blood regulatory T cells in psoriasis vulgaris via the CD73/AMPK/mTOR pathway. *British Journal of Dermatology.* 2018 Oct;179(4):896–905.
98. Shirsath N, Mayer G, Singh TP, Wolf P. 8-methoxypsoralen plus UVA (PUVA) therapy normalizes signalling of phosphorylated component of mTOR pathway in psoriatic skin of K5.hTGFβ1 transgenic mice. *Exp Dermatol.* 2015;24(11).
99. Cao W, Manicassamy S, Tang H, Kasturi SP, Pirani A, Murthy N, et al. Toll-like receptor-mediated induction of type I interferon in plasmacytoid dendritic cells requires the rapamycin-sensitive PI(3)K-mTOR-p70S6K pathway. *Nat Immunol.* 2008;9(10).
100. Kuwabara T, Tanaka Y, Ishikawa F, Kondo M, Sekiya H, Kakiuchi T. CCR7 ligands up-regulate IL-23 through PI3-kinase and NF-κB pathway in dendritic cells. *J Leukoc Biol.* 2012;92(2).
101. Yang Q, Liu X, Liu Q, Guan Z, Luo J, Cao G, et al. Roles of mTORC1 and mTORC2 in controlling γδ T1 and γδ T17 differentiation and function. *Cell Death Differ.* 2020;27(7).
102. Roller A, Perino A, Dapavo P, Soro E, Okkenhaug K, Hirsch E, et al. Blockade of Phosphatidylinositol 3-Kinase (PI3K)δ or PI3Kγ Reduces IL-17 and Ameliorates Imiquimod-Induced Psoriasis-like Dermatitis. *The Journal of Immunology.* 2012;189(9).
103. Delgoffe GM, Pollizzi KN, Waickman AT, Heikamp E, Meyers DJ, Horton MR, et al. The kinase mTOR regulates the differentiation of helper T cells through the selective activation of signaling by mTORC1 and mTORC2. *Nat Immunol.* 2011 Apr 27;12(4):295–303.

104. Liu Y, Fan X, Shen Z, Wang G. Is CCR7 a potential target for biologic therapy in psoriasis?: Increased expression of CCR7 in psoriasis vulgaris. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2008;74(5):550.
105. Indication: For the treatment of adult patients with moderate-to-severe plaque psoriasis who are candidates for systemic therapy or phototherapy. 2018.
106. Reitamo S, Spuls P, Sassolas B, Lahfa M, Claudy A, Griffiths CEM. Efficacy of sirolimus (rapamycin) administered concomitantly with a subtherapeutic dose of cyclosporin in the treatment of severe psoriasis: A randomized controlled trial. *British Journal of Dermatology*. 2001;145(3).
107. Ormerod AD, Shah SAA, Copeland P, Omar G, Winfield A. Treatment of psoriasis with topical sirolimus: Preclinical development and a randomized, double-blind trial. *British Journal of Dermatology*. 2005;152(4).
108. Chamcheu JC, Adhami VM, Esnault S, Sechi M, Siddiqui IA, Satyshur KA, et al. Dual Inhibition of PI3K/Akt and mTOR by the Dietary Antioxidant, Delphinidin, Ameliorates Psoriatic Features in Vitro and in an Imiquimod-Induced Psoriasis-Like Disease in Mice. *Antioxid Redox Signal*. 2017;26(2).
109. Roy T, Banang-Mbeumi S, Boateng ST, Ruiz EM, Chamcheu RCN, Kang L, et al. Dual targeting of mTOR/IL-17A and autophagy by fisetin alleviates psoriasis-like skin inflammation. *Front Immunol*. 2023;13.
110. Cheng MM W, Long Y, Wang H, Han MM W, Zhang J, Cui N. Role of the mTOR Signalling Pathway in Human Sepsis-Induced Myocardial Dysfunction. *Canadian Journal of Cardiology*. 2019 Jul;35(7):875–83.